FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N° 70

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel PETER

Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé d'Etudes Approfondies en Physiologie (Option Neuro-physiologie)

Né le 21 mai 1939, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude des molécules d'action psychotrope complexe :

Essais préliminaires d'un composé tricyclique sédatif et stimulant : l'IB 503

Président : M. DELAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0083

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel PETER

Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé d'Etudes Approfondies en Physiologie (Option Neuro-physiologie)

Né le 21 mai 1939, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

Contribution à l'étude des molécules d'action psychotrope complexe :

Essais préliminaires d'un composé tricyclique sédatif et stimulant : l'IB 503

Président : M. DELAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)

	MM.
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Cliniques :

— carcinologique ..... Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) .. Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) .. Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis). Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) .. Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca) Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais) ..... Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... Marie (J.)

MM.

— médicale propédeutique (Broussais) ..... Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... Derot (M.)
— néphrologique (Necker) Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) . David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) . Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin). Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) . Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) . Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) . Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... Judet (R.)
— urologique (Cochin) .. Aboulker (P.)
— urologique (Necker) .. Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... Domart (A.)
— (Lariboisière) ..... Bouvrain (Y.)
— (Pitié) ..... Rambert (P.)
— (Rothschild) ..... Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie ..... André (R.)
Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie Giberton (A.)
Maladies infectieuses ... Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Néphrologie ..... Richet (G.)

Neuro-chirurgie ..... Le Beau (J.)
Neurologie ..... Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie ..... Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie . Maduro (R.)
Pédiatrie ..... Polonovski (Cl.)
Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie ..... Kreis (B.)
Meyer (A.)
Rhumatologie ..... Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique ..	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
	Nordmann (J.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON ONCLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Jean DELAY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
(Clinique des Maladies Mentales)
Membre de l'Institut
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Neuro-Psychiatre
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous fit le très grand honneur d'accepter avec bienveillance la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre DENIKER

Médecin des Hôpitaux
Neuro-Psychiatre
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de Guerre

Qui nous fit l'encourageant honneur d'en appuyer la présentation.

A Monsieur le Docteur Michel TCHICALOFF

Privat-Docent à la Faculté de Médecine de Lausanne
Neurologue de la Fédération des Médecins Helvétiques
Médecin-Directeur du Centre Neurologique et Rééducatif de Lavigny
Ancien Assistant Etranger des Hôpitaux de Paris
Président de l'Association Suisse pour les Epileptiques

Qui voulu bien nous aider à l'établir.

Nous remercions très vivement
les Docteurs Jacques WINGERTER
et Eduardo RALLO
de leur précieuse et active collaboration

INTRODUCTION

Ce travail se présente sous la forme de deux parties consacrées, l'une, à une introduction pharmacologique, l'autre aux premiers essais cliniques de l'IB 503.

Notre contribution réside, pour l'essentiel, dans la partie clinique, plus particulièrement dans les essais d'administration chronique. Mais il nous parut logique de faire précéder ces essais de l'étude pharmacodynamique à laquelle nous nous étions référés et que se situe, en tout état de cause, comme l'étape initiale indispensable de tout examen d'une nouvelle substance médicamenteuse.

Nous nous donnâmes pour objet dans cette thèse, non pas d'offrir une analyse exhaustive des données que nous avions recueillies, mais d'en présenter, selon la clarté et la rigueur de l'observation scientifique, un exposé élémentaire qui nous permît de tracer ce que nous pourrions appeler un premier portrait pharmaco-clinique de l'IB 503.

Nous fûmes guidés dans cette voie par la classification des médicaments psychotropes de J. DELAY généralement admise depuis le III[e] Congrès de Psychiatrie.

Quant à notre effort d'interprétation, il se devait d'être modeste eu égard à notre expérience débutante ; il fut donc centré sur les seuls chapitres de conclusion.

Ainsi espérons-nous que nous aurons conservé ce qui nous paraissait être l'essentiel de cette étude préliminaire : « l'authenticité du portrait ».

Première partie

PHARMACOLOGIE

Nous indiquerons tout d'abord brièvement les données fondamentales ayant trait à la chimie et à la toxicologie de l'IB 503, afin de réserver l'essentiel de cet exposé à l'étude pharmacodynamique [1].

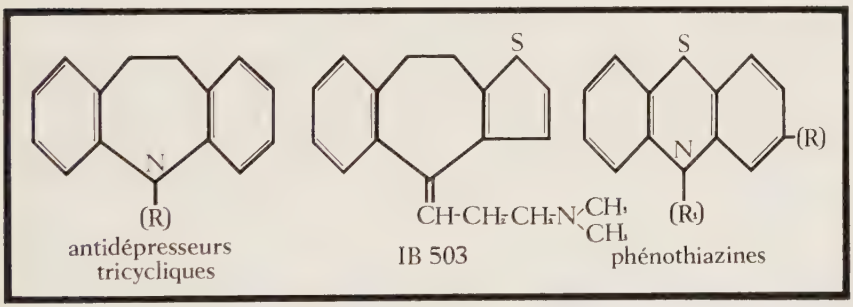
(1) Nous remercions ici, très vivement, les chercheurs du service médico-biologique des Laboratoires Sandoz à Bâle, qui nous ont permis de faire état de cette étude qui nous avait été soumise à titre confidentiel.

I — CHIMIE

1) Structure moléculaire de l'IB 503

L'IB 503 fait partie de la nombreuse famille des dérivés tricycliques psychotropes ; il représente aussi le prototype d'un nouveau groupe de substances puisqu'on a remplacé, au sein de sa structure principale, un noyau benzénique latéral par un noyau *thiophène*.

Il s'apparenterait plutôt au groupe des antidépresseurs (non-IMAO) qu'à celui des phénothiazines, notamment par la configuration « heptagonale » de son cycle central et aussi par la nature de sa chaîne latérale identique à celle de l'amitriptyline (diméthyl-amino-propylidène).



Mais il convient aussitôt de préciser que cette parenté avec les antidépresseurs ne nous autorise pas pour autant à préjuger de son action ; il n'est, pour nous convaincre du caractère vain d'une telle tentation, que de rappeler par exemple qu'un même support phénothiazinique confère à la chlorpromazine des effets neuroleptiques et à la prométhazine des effets antihistaminiques !

Tout au plus peut-on admettre qu'il ne saurait être exclu que l'IB 503 possédât une action de type antidépressif. Ce fut d'ailleurs, sans doute, l'arrière-pensée des chimistes qui en firent la synthèse.

2) Quelques propriétés physiques

L'IB 503 nous fut soumis sous forme d'hydromaliate. Ce sel a la propriété d'être stable à la température ambiante. Il est incolore et possède une saveur légèrement amère.

S'il est pratiquement insoluble dans l'alcool absolu, il est bien soluble dans l'eau, donc facilement administrable par la voie parentérale.

II — TOXICOLOGIE

1) Toxicité aiguë

L'IB 503 a été examiné chez trois espèces animales : souris, rat et lapin, dans le but de déterminer la dose léthale minima. Les résultats sont exprimés en mg :

Substance	Souris		Rat		Lapin	
	per os	i.v.	per os	i.v.	per os	i.v.
IB 503	600	30	700	23	580	18
Amitriptyline	300	17	500	17	700	12
Imipramine	400	35	625	22	850	18

L'IB 503 possède une toxicité aiguë du même ordre de grandeur que celle de l'amitriptyline. Après administration intra-veineuse, l'IB 503 est légèrement moins toxique que l'amitriptyline chez les trois espèces examinées : après administration par voie buccale, la DL_{50} de l'IB 503, chez le lapin, est un peu plus basse et, chez la souris ou le rat, un peu plus élevée que celle de l'amitriptyline.

Les lapins survivent à l'injection intra-veineuse de 14 mg/kg ; ils présentent des symptômes à type de décubitus latéral, mouvements maladroits et inquiétude, mais peu ou pas de convulsions.

Ils survivent aussi à l'administration, par voie buccale de 350 mg/kg ; au bout de 40 minutes surviennent des phénomènes pathologiques tels que mouvements maladroits, décubitus ventral, appui anormal de la tête (head-drop), qui ont disparu 20 heures plus tard.

2) Tolérance chez le chien par voie buccale

Suivant les recherches actuelles, l'IB 503 semble être encore supporté à une dose de 100 mg/kg par voie buccale. Le chien présente une marche légèrement ébrieuse et sa vivacité habituelle est forte-

ment atténuée. Des doses plus élevées (150 à 200 mg/kg) provoquent des vomissements au bout de 15 à 45 minutes.

Cette brève étude de la toxicité chez l'animal indique que l'IB 503 présente des caractéristiques comparables à celles de médications usuelles telles que l'imipramine ou l'amitriptyline.

III — PHARMACODYNAMIE

L'examen pharmacodynamique fut orienté dans deux directions qui préfigurent, à l'échelon animal, les deux grandes orientations des effets psychotropes chez l'homme [1] : les actions sédatives et les actions caractéristiques des antidépresseurs.

Nous présenterons successivement les différentes épreuves pratiquées, accompagnées de leurs résultats, telles qu'elles nous furent soumises par le laboratoire, nous réservant en conclusion, comme nous l'avons signalé, d'exposer dans ses grands traits l'interprétation que nous en avons faite.

Les trois substances de réféence qui furent choisies au cours de ces divers tests sont : la chlorpromazine (neuroleptique), l'imipramine et l'amitriptyline (antidépresseurs tricycliques).

A) ACTIONS SEDATIVES

1) Chez la souris

a) Potentialisation de la narcose :

20 mg/kg de thiopental, par voie intra-veineuse, exercent chez la souris une légère action narcotique (décubitus latéral) qui dure en moyenne 0,7 mn.

On parle de potentialisation de la narcose quand la durée du sommeil est prolongée de plus de 2 minutes grâce à un traitement préalable par la substance à examiner.

La DE_{50} représente la dose de substance à tester, qui potentialise, chez 50 % des animaux, l'action narcotique de 20 mg/kg de thiopental.

---

(1) Si nous exceptons les effets onirogènes.

Les résultats sont les suivants :

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.
IB 503	2,3
Amitriptyline	3,7
Imipramine	> 20
Chlorpromazine	< 1,0

b) Diminution de la motilité :

On détermine la motilité globale des souris dans une cage traversée par deux rais de lumière, en enregistrant le nombre des interruptions des faisceaux lumineux. On examine, d'une part, l'inhibition de la motilité spontanée en plaçant les souris, pendant 10 minutes dans la cage, 60 minutes après l'injection sous-cutanée de la substance ; d'autre part, l'effet inhibiteur sur l'activité artificiellement exagérée des souris, provoquée par l'α-amphétamine.

La DE_{50} représente la dose qui diminue de 50 % la motilité spontanée et amphétaminique.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.	
	Motilité Spontanée	Motilité après amphétamine
IB 503	env. 3,0	env. 3,0
Amitriptyline	env. 12,0	> 15,0
Imipramine	> 20,0	30,0
Chlorpromazine	1,9	—

La détermination de l'action sédative, chez la souris, montre que, dans les deux tests, l'IB 503 est plus actif que l'amitriptyline et l'imipramine, mais moins que la chlorpromazine.

2) Chez le rat

a) Inhibition de la réaction conditionnée de fuite :

Les rats apprennent à grimper sur une perche placée au milieu de leur cage quand retentit un signal d'alarme : ils évitent ainsi la douleur provoquée par un courant électrique lancé dans le plancher de la cage, peu après le signal.

Des animaux entraînés sautent sur la perche dès que retentit la sonnerie (réaction conditionnée de fuite), alors que les animaux sans entraînement ne réagissent pas au signal d'alarme, mais seulement à la secousse électrique (réaction non conditionnée de fuite). La mesure d'une action sédative particulière [1] peut être fondée sur l'inhibition de la réaction conditionnée, au moyen de doses qui n'exercent aucun effet sur la réaction non conditionnée.

Un animal traité au préalable ne fuira donc pas au moment du signal d'alarme, mais seulement lorsqu'il ressentira la secousse électrique.

On désigne par DE_{50} la dose qui inhibe de 50 % la réaction conditionnée de fuite chez les animaux entraînés.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.
IB 503	10,0
Amitriptyline	28,0
Imipramine	40,0
Chlorpromazine	1,2

b) Inhibition de la défécaton émotionnelle :

Quand le rat entraîné exécute une réaction conditionnée, on observe un comportement particulier : attitude corporelle de tension, poils dressés ; l'élimination accrue de fèces durant cette péiode explique le terme adopté dans ce cas de « défécation émotionnelle ».

Une autre possibilité de déterminer une action sédative particulière [2] consiste à observer de combien le nombre de fèces éliminées pendant 10 mn est diminué par la substance à tester. La DE_{50} correspond à la dose qui diminue de moitié le nombre de fèces éliminées.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.
IB 503	5,8
Amitriptyline	22,0
Imipramine	39,0
Chlorpromazine	1,7

(1) Présentée par exemple par les neuroleptiques.
(2) Comme celles que présentent par exemple les médicaments psychotropes tricycliques.

c) Effet cataleptisant :

Un autre effet de l'action sédative — qu'exercent les neuroleptiques — est la catalepsie : c'est l'état dans lequel un rat, placé dans toutes sortes de positions anormales à l'état de veille, les conserve sans modification du tonus musculaire ; l'animal ne corrige ses positions que lorsqu'il perçoit une excitation sensorielle ou acoustique intense. Dans ce test, l'IB 503 ne s'est révélé actif qu'à doses élevées, au-delà de 30 mg/kg en sous-cutanée ; il est donc beaucoup moins cataleptisant que la chlorpromazine.

B) EFFETS CARACTERISTIQUES DES STIMULANTS ANTIDEPRESSEURS

Nous avons exposé dans les paragraphes précédents, des actions pharmacologiques qui caractérisent les substances sédatives, mais que l'on trouve aussi avec les stimulants du type des antidépresseurs tricycliques.

C'est pourquoi, dans un second temps, nous ferons porter notre intérêt sur des actions qui caractérisent plus spécifiquement les drogues psychotropes antidépressives chez l'homme.

1) Antagonisme vis-à-vis de la réserpine et de la tétrabénazine

a) Inhibition de l'hypothermie réserpinique (souris) :

Un effet caractéristique de la réserpine chez la souris est qu'elle provoque un abaissement de sa température corporelle.

Quatre heures après une injection sous-cutanée de 5 mg/kg de réserpine, la température rectale de la souris est abaissée de 10°C.

Pour déterminer une inhibition vis-à-vis de cette action d'abaissement de la température, on administre la substance à tester une heure après la réserpine. La dose efficace (DE) est celle qui, au bout de 3 heures, provoque une différence de température de + 2,5°C, en comparaison des souris témoins traitées à la réserpine seule.

Substance	DE_{50} mg/kg i.p.
IB 503	8,5
Amitriptyline	8,0
Imipramine	7,4

b) Inhibition de la ptose réserpinique (rat) :

Un autre effet de la réserpine, chez le rat, est la ptose palpébrale, que l'on provoque en administrant 2,5 mg/kg de réserpine en sous-cutanée. Une heure après, on évalue la largeur de la fente palpébrale selon un système de points, en traduisant :
— « largement ouvert » par 3 points ;
— « fermé » par 0 point.

Les animaux traités à la réserpine présentent, seuls, un indice de ptose de 0,5. On appelle « dose-seuil » d'une substance antagoniste la quantité de médicament qui élève cet indice à 1,0.

Une dose fortement active fournira par ailleurs un indice supérieur à 1,5.

Substance	Limites d'activité mg/kg i.p.	
	Dose seuil	Dose fortement active
IB 503	5-10	>20,0
Amitriptyline	>50	>50
Imipramine	2,0	5,0

c) Antagonisme vis-a-vis de la tétrabénazine (rat) :

La tétrabénazine, qui possède un mécanisme d'action semblable à celui de la réserpine, provoque chez les rats de la catalepsie et une ptose. L'intensité de ces symptômes peut être également évaluée selon un système de points, aboutissant à la définition d'une DE_{50}, c'est-à-dire d'une dose de substance à tester qui diminue de 50 % le nombre de points par rapport aux animaux témoins.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.	
	Inhibition de la catalepsie	Inhibition de la ptose
IB 503	4,9	5,0
Amitriptyline	2,8	4,5
Imipramine	2,5	1,15

L'examen comparatif de l'IB 503, de l'imipramine et de l'amitriptyline dans l'antagonisme, visà-vis de la réserpine et de la tétrabénazine, montre que l'imipramine est active dans les trois types d'essais,

alors que l'amitriptyline n'antagonise que l'hypotermie réserpinique et les actions examinées de la tétrabénazine : l'IB 503 se révèle d'une activité assez proche de celle de l'amitriptyline.

Une comparaison chez le rat, entre l'action sédative et l'action stimulante, permet de reconnaître que la DE_{50} de l'IB 503, trouvée dans l'antagonisme vis-à-vis de la tétrabénazine, n'est que de peu inférieure aux doses qui agissent sur la réaction conditionnée de fuite : il existe, par conséquent, chez le rat, un certain équilibre entre les actions stimulantes et sédatives de l'IB 503.

2) Modification d'effets de la noradrénaline et de la sérotonine

Ces examens furent réalisés sur le chien ganglioplégié par la chlorisondamine et narcotisé par du numal. On indique les limites des doses entre lesquelles les actions hypertensives de la noradrénaline et de la sérotonine sont influencées.

Seule l'imipramine potentialise les actions des deux amines ; en revanche, si l'IB 503 et l'amitriptyline potentialisent effectivement l'action de la noradrénaline, elles antagonisent au contraire celle de la sérotonine dans la même étendue posologique.

Quant à la chlorpromazine, elle se distingue encore des substances précédentes par la dualité de son action : à faibles doses, elle renforce l'action hypertensive de la noradrénaline, alors qu'à doses assez élevées (dépassant 0,5 mg/kg i.v.) elle est toujours inhibitrice.

En résumé, la seule action commune à l'IB 503, l'imipramine et l'amitriptyline est représentée par son pouvoir potentialisateur, à doses suffisantes, des effets de la noradrénaline.

3) Actions anticholinergiques

Les actions anticholinergiques sont également caractéristiques des médications antidépressives du genre de l'imipramine. Les antidépresseurs tricycliques possèdent à la fois des actions anticholinergiques périphériques, que nous pouvons par exemple mesurer à la pupille de la souris, et des actions anticholinergiques centrales.

Ces dernières sont mises en évidence en provoquant au moyen de trémorine un syndrome d'excitation para-sympathocotonique centrale, que l'on inhibe au moyen d'antidépresseur tricyclique. Dans cette

classe de médicaments, l'équilibre entre l'activité anticholinergique centrale et périphérique est fortement déplacé dans le sens de l'activité centrale, permettant ainsi une différenciation nette vis-à-vis des anticholinergiques qui ne possèdent pas d'actions antidépressives comme l'atropine par exemple.

a) Action mydriatique (souris) :

A l'aide d'une loupe binoculaire, on mesure le diamètre pupillaire avant et après l'administration sous-cutanée des substances. On appelle « D_{M4} » la dose qui quadruple le diamètre pupillaire au bout de 60 mn.

Substance	D_{M4} (60 minutes) mg/kg s.c.
IB 503	15,0
Amitriptyline	16,0
Imipramine	24,00
Atropine	0,052

b) Antagonisme vis-a-vis de la trémorine (souris) :

Les actions de la trémorine reposent sur des mécanismes cholinomimétiques. Cette substance provoque, chez la souris, des symptômes d'excitation centrale (tremblement) et des effets cholinomimétiques périphériques (salivation).

L'intensité de ces symptômes est évaluée par un système de points. La diminution d'intensité de ces deux symptômes chez les souris, qui ont reçu la substance à tester une heure avant 20 mg/kg de trémorine i.v., sert à mesurer les actions anticholinergiques. La DE_{50} est celle qui diminue de 50 % le nombre de points obtenus chez les animaux témoins.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.	
	Inhibition du tremor	Inhibition de la salivation
IB 503	4,3	9,2
Amitriptyline	2,1	3,0
Imipramine	4,5	15,0
Atropine	0,125	0,068

c) Antagonisme vis-a-vis du RS 86 (souris) :

Le RS 86, un nouveau dérivé spiropipéridyl, provoque chez la souris un effet analgésique, probablement par un mécanisme central cholinergique. Nous mesurons cette action analgésique par la prolongation du temps que met la souris à retirer sa queue d'un faisceau calorique douloureux. Cette augmentation du temps de réaction causée par le RS 86 peut être antagonisée par des anticholinergiques d'action centrale. La DE_{50} est la dose de substance à tester, qui diminue de moitié l'action du RS 86.

Substance	DE_{50} mg/kg s.c.
IB 503	0,5
Amitriptyline	1,3
Imipramine	0,8
Atropine	0,04

Un jugement d'ensemble sur l'activité anticholinergique de l'IB 503 chez la souris, montre que cette substance exerce une activité anticholinergique aussi bien périphérique (mydriase, inhibition de la salivation) que centrale (inhibition du tremor, antogonisme vis-à-vis du RS 86); l'IB 503 est plutôt plus actif que l'amitriptyline.

Pour mieux nous rendre compte de l'intensité de cette action anticholinergique centrale, nous allons comparer les doses actives sur le tremor à la trémorine et sur l'analgésie au RS 86 aux doses qui inhibent la mydriase et la salivation, en calculant les trois quotients suivants :

Substance	DE_{50} Inhibition de la salivation	D_{M14}	D_{M14}
	DE_{50} Inhibition du tremor	DE_{50} Inhibition du tremor	DE_{50} Antagonisme vis-à-vis du RS 86
IB 503	2,1	3,5	30
Amitriptyline	1,4	5,2	8,5
Imipramine	3,3	9,3	53
Atropine	0,54	0,76	2,4

En résumé, nous constatons que l'IB 503 possède une activité anticholinergique centrale manifeste : les trois quotients qui caracté-

risent l'IB 503 sont en effet plus grands que 1. Il en est de même pour l'amitriptyline alors que l'atropine, dont l'activité anticholinergique centrale est relativement faible, fournit trois quotients peu élevés.

d) Inhibition de la catalepsie a la perphénazine (rat) :

Certains anticholinergiques d'action centrale inhibent aussi la catalepsie provoquée du rat. L'évaluation quantitative de cette action est obtenue en examinant l'antagonisme vis-à-vis de la perphénazine, dont l'action est fortement cataleptisante à une dose de 1 mg/kg s.c. L'intensité de la catalepsie est évaluée selon un système de points. L'administration simultanée d'antidépresseurs tricycliques inhibe la catalepsie perphénazinique. La DE_{50} est la dose qui diminue le nombre des symptômes cataleptiques de 50 % par rapport aux animaux témoins.

Substance	DE_{50} mg kg s.c.
IB 503	0,55
Amitriptyline	2,00
Imipramine	66,00

L'IB 503 exerce chez le rat une très forte activité anticataleptisante, qui surpasse celle de l'amitriptyline et de l'imipramine. Chez le rat également, on constate donc une action anticholinergique caractéristique. Une comparaison entre cette activité et les effets sédatifs de l'IB 503 (réaction conditionnée de fuite, défécation émotionnelle) montre que l'action anticholinergique survient à des doses nettement plus faibles que l'inhibition de la réaction conditionnée de fuite.

C) ACTION ANTICONVULSIVANTE

La détermination de l'action inhibitrice vis-à-vis des crampes des extenseurs de la souris, provoquées par le tétrazol et par l'électrochoc, montre que l'IB 503, de même que l'amitriptyline et l'imipramine, possède une légère action anticonvulsivante.

Bien que dans le plan nous ayions séparé cette action anticonvulsivante des actions caractéristiques des antidépresseurs, nous verrons plus loin qu'on peut dans une certaine perspective l'y assimiler.

Substance	Inhibition des crampes des extenseurs	
	DE_{50} mg kg s.c. Electrochoc	DE_{50} mg kg s.c. Crampes au Cardiazol
IB 503	15,0	20,0
Amitriptyline	10,0	10,0
Imipramine	20,0	20,0
Chlorpromazine		1,65

En revanche, nous omettrons volontairement d'autres actions, à la suite de celle-ci qui, si intéressantes fussent-elles, risqueraient de nous entraîner au-delà de la double orientation que nous nous étions fixée : l'étude des actions sédatives et stimulantes.

Il nous faut, désormais, tenter de faire le point.

IV — CONCLUSION PHARMACOLOGIQUE

Pour cela il nous faut définir les principales caractéristiques d'action de l'IB 503, dont les conséquences cliniques nous paraissent les plus importantes, et nous orienterent dans nos recherches.

A) PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES

1) Complexité d'action

Au terme de cet exposé, il ressort que l'IB 503 s'identifie par bien des points à un antidépresseur ; la comparaison de ses effets stimulants à ceux de l'amitriptyline est à cet égard convaincante. Néanmoins, il se différencie de cette dernière par un spectre d'actions sédatives plus tranché ; mieux, dans des épreuves telles que la réduction de l'agitation spontanée et induite des souris, et le ralentissement de la défécation émotionnelle chez le rat, son efficacité est voisine de celle de la chlorpromazine et permet de l'apparenter à un neuroleptique.

On ne peut donc pas, comme certains résultats pharmacodynamiques pourraient le suggérer en première approximation, ranger l'IB 503 sous un terme unique fût-ce celui des antidépresseurs sédatifs ; c'est au vrai une substance d'action complexe qui emprunte des propriétés à la fois aux antidépresseurs et aux neuroleptiques.

2) Profil d'action

Cette complexité d'action apparait à l'évidence, bien qu'incomplètement encore, si, suivant les principes énoncés en 1966 par M. Taeschler et D. Loew [1], on établit son profil d'action psychopharmacologique

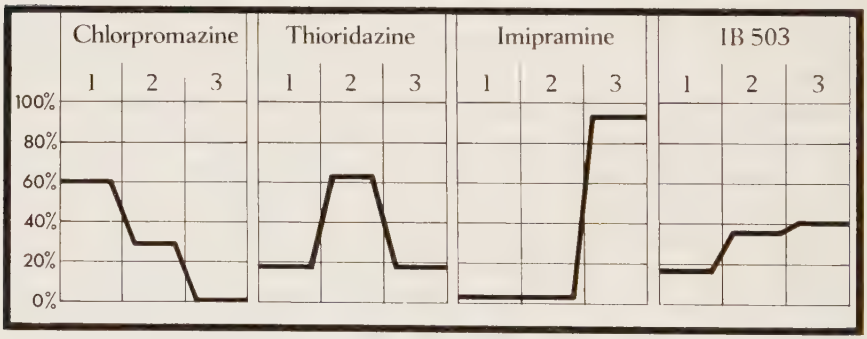
(1) Pharmakodynamische Grundlagen der Kombinationstherapie mit Psychopharmaka. Basel, New York, S. Karger edit. 1966.

D'après ces auteurs, un tel profil, s'il veut résumer dans son ensemble l'action psychotrope d'une substance, peut être établi en se fondant sur trois critères, représentés eux-mêmes par trois tests :

Critères	*Epreuves correspondantes*
1. Baisse de l'iniative : (*antriebshemmende-*)	— Inhibition de la réaction conditionnée de fuite
2. Action anti-émotionnelle : (*anti-emotive-*)	— Ralentissement de la défécation émotionnelle
3. Action stimulante : (*aktivierende Wirkung*)	— Inhibition de la ptose tétrabénazinique

Cette représentation schématique indiquera pour cette substance, l'importance relative des trois actions définies, au sein d'une action totale théorique égale à 100 %.

Voici donc, aux fins de comparaison, quels sont les diagrammes de la chlorpromazine, de la thioridazine, de l'imipramine et de l'IB 503 [1] :



1 : Baisse de l'initiative
2 : Action anti-émotionnelle
3 : Action psycho-stimulante

(Ces épreuves sont toutes pratiquées chez le même animal, le rat en l'occurrence.)

A la différence des trois autres substances prises comme référence, il appert que seul l'IB 503 possède concurremment les trois actions

(1) Les trois premiers diagrammes ont été repris de l'ouvrage de M. Taeschler et D. Loew, p. 30 ; quant à celui de l'IB 503, il fut établi aimablement à notre demande par les Laboratoires Sandoz, à Bâle.

à un niveau significatif. Même l'amitriptyline, dont le diagramme n'est pas représenté et qui pourtant possède des actions sédatives bien connues, ne présente pas cette caractéristique.

Nous retrouvons facilement, d'autre part, cette notion de double affinité que nous signalions au début de ce chapitre à la condition que nous réunissions sous le terme général d'action sédative les deux premiers critères (baisse de l'iniative et action anti-émotionnelle).

Il n'est pas inutile, en outre, de noter dès maintenant que l'action antiémotionnelle, pratiquement isolée de la thioridazine, peut incontestablement la désigner comme « potentialisateur » thérapeutique de l'IB 503, tant de son action neuroleptique éventuelle, que de sa possible action antidépressive.

3) Action anticholinergique centrale

Cet aperçu de la complexité d'action de l'IB 503 serait incomplet, si nous omettions cette action, à notre avis, très caractéristique.

Dans le test d'antagonisme vis-à-vis de la trémorine chez la souris, l'IB 503 ne se distingue guère de l'imipramine ni de l'amitriptyline ; en revanche, dans l'épreuve d'opposition aux effets cataleptisants de la perphénazine chez le rat, son activité surpasse de 4 fois celle de l'amitriptyline et de plus de 100 celle de l'imipramine.

C'est accréditer la notion que cette dernière action ne représente pas seulement un critère d'action psychopharmacologique, en faveur d'une action antidépressive chez l'homme, mais encore la véritable expression d'une activité neurotrope, du type des antiparkinsoniens par exemple.

B) INCIDENCES CLINIQUES

Deux points demeurent encore à préciser, dont les conséquences sont importantes du point de vue clinique, et que nous énoncerons sous la forme de deux questions :

1) Quelle est la nature de la parenté qui relie l'IB 503 aux neuroleptiques et aux antidépresseurs ?

2) Quels sont les paramètres qui conditionnent l'expression de ses effets différents et partiellement opposés ?

1) Comment classer l'IB 503 ?

Les définitions des antidépresseurs et des neuroleptiques sont avant tout des définitions d'ordre clinique.

Néanmoins, les publications [1] de J. DELAY et P. DENIKER sur les caractéristiques psycho-physiologiques des neuroleptiques (1957) et de P. DENIKER sur celles des antidépresseurs (1965) soulignent bien le caractère d'entité des données pharmacodynamiques et cliniques qui ont trait à ces substances.

Il est donc possible dès maintenant, dans le cadre qui nous occupe, celui de la pharmacodynamie, de poser les premiers jalons d'une classification de l'IB 503.

a) IB 503 NEUROLEPTIQUE OU TRANQUILLISANT [2] ?

Parmi les cinq critères cités par ces auteurs pour caractériser les substances neuroleptiques, deux s'appuient expérimentalement sur des notions pharmacodynamiques :

Critères psycho physiologiques	Actions pharmacologiques
1) Création d'un état d'indifférence psycho-motrice spéciale.	• Réduction de l'activité spontanée et induite. • Inhibition des réflexes conditionnés et de l'apprentissage. • Tendance à la catalepsie.
2) Efficacité vis-à-vis d'états d'excitation et d'agitation.	• Tranquilisation des animaux naturellement agressifs • Action sur la sham-rage des animaux décortiqués. • Suppression de l'hyperkinésie des souris tournantes IDPN.

(1) J. DELAY et P. DENIKER, « Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques », in *Psychotropic Drugs*, Elsevier édit., 1957, pp. 485-505. P. DENIKER, « Caractéristiques psycho-physiologiques des antidépresseurs », *Thérapie*, 1965, 20, 1169-1184.

(2) La définition des tranquillisants est essentiellement une définition d'élimination : est tranquillisant tout sédatif qui n'est ni hypnotique, ni neuroleptique.

Incontestablement, l'IB 503 répond par ses actions au premier critère, réserve faite, cependant, de son faible pouvoir cataleptisant. Par contre, aucune épreuve destinée à tester son efficacité sur les états d'agitation ou d'excitation, ne lui fut opposée dans le cadre de notre exposé.

Il est donc impossible, dès lors, de prendre nettement position, autrement dit de prévoir si l'IB 503 sera neuroleptique.

Mais il paraît tout aussi important de noter qu'il n'existe pas non plus d'argument contre cette hypothèse.

b) IB 503 ANTIDÉPRESSEUR ?

Sur les six critères proposés par P. DENIKER, dans le but de définir sur le plan psycho-physiologique les médicaments antidépresseurs, cinq établissent sur le plan expérimental un parallélisme pharmacodynamique avec les données cliniques.

Critères psycho physiologiques	Actions parallèles
1. Comportement général	• Hypermotricité de type amphétaminique. • Pas d'actions sur les réflexes conditionnés.
2. Fonction vigile	• Potentialisations des hypnotiques.
3. Effets extra pyramidaux	• Action anti-réserpinique surtout sur le syndrome oculaire.
4. Actions végétatives	• Hypotension • Potentialisation de la fièvre LSD.
5. Action sur les convulsions	• Action anti-convulsivante.

L'IB 503 répond ici à trois des cinq critères ; il potentialise, en effet, la narcose et possède par ailleurs les actions antiréserpiniques et anticonvulsivantes.

Quant à l'action amphétaminique du premier critère, elle ne peut être exclue, car des essais en cours tendent à prouver qu'à des doses qui n'inhibent pas les réflexes conditionnés, l'IB 503, au lieu de réduire l'activité spontanée des souris, pourrait au contraire l'accroître.

Seules manquent donc, en fait, les actions végétatives dont nous ignorons les résultats, mais dont l'importance nous paraît relative.

Il semble finalement qu'on puisse conclure plus nettement ici, que dans la précédente question, à la probabilité d'une action antidépressive de l'IB 503.

2) Paramètres d'action

a) La posologie :

On peut déjà évoquer le rôle de la posologie en comparant chez la souris la DE_{50} nécessaire pour réduire l'activité spontanée ou induite, avec celle qui suffit à antagoniser les effets de la perphénazine.

DE_{50} mg kg	Actions
3	Agitation spontanée
3	Agitation amphétaminque
0,55	Action anti-perphénazine

Mais il devient évident si l'on admet l'action amphétaminique de l'IB 503. Il nous faut alors convenir de la réalité de sa double action, en fonction de la posologie :

— stimulante aux faibles doses ;

— sédative aux doses plus élevées.

Il est clair que cette constatation, fût-elle seulement indicative, n'en est pas moins capitale à signaler, car elle concerne éminemment le clinicien.

b) Terrain :

Que le terrain lui aussi puisse être un paramètre d'action de l'IB 503 nous paraît presque implicitement contenu dans la reconnaissance de son activité complexe.

Néanmoins, il n'est peut-être pas inutile de rappeler que si, chez la souris, actions sédative et stimulante apparaissent à doses très différentes, il n'en est pas ainsi du rat, chez qui la posologie efficace est pratiquement la même pour les deux actions (inhibition de la réaction conditionnée et antagonisme vis-à-vis de la tétrabénazine)[1].

---

(1) Notons cependant que les DE_{50} des actions stimulantes demeurent de toutes façons inférieures à la DE_{50} de l'action sédative.

Il est bien entendu que la notion de terrain est bien trop difficile à définir dans le cadre qui nous occupe, pour nous permettre d'aller au-delà de ces simples remarques, ou ce qui serait plus, de faire un quelconque parallélisme à cet égard entre la pharmacodynamie et la clinique.

Seule la clinique, dont c'est désormais la place, fera en temps voulu le point à cet égard.

Deuxième partie

ESSAIS CLINIQUES

Notre étude des effets cliniques de l'IB 503 comportera surtout des essais d'administration chronique. Mais il sera fait aussi mention à deux reprises d'essais aigus qui, bien que partiels, joueront dans ces essais un double rôle d'introduction et de complément.

Citons d'emblée les six principaux chapitres qui se partageront cet exposé :

1) Protocoles aigu et chronique.

2) Essais aigus chez le sujet sain (description clinique).

3) Essais chroniques : chez les agités.

4) Essais chroniques : chez les psychopathes.

5) Effets secondaires (aigus et chroniques) :
   — effets proprement dits ;
   — tolérance.

6) Conclusion clinique.

Leur ordre s'est donné pour but d'allier au souci de la clarté, celui de la fidélité à la chronologie.

I — PROTOCOLES

1) Expérimentation aiguë [1]

La première phase de ces essais a consisté dans l'administration d'IB 503 par voie i.v. à un groupe de cinq adultes sains. L'injection, dans chaque cas, fut pratiquée à raison de 3 mg de substance (1 cm^3 de solution) toutes les 40 secondes jusqu'à concurrence d'une dose totale de 45 mg en moyenne.

Les patients qui furent volontaires pour ces essais étaient des infirmiers et des médecins, c'est souligner la qualité des données subjectives que nous avons recueillies.

La seconde phase a été représentée par l'administration, dans les mêmes conditions, du produit à 4 sujets présentant à l'électroencéphalogramme une activité épileptogène franche.

Dans les deux cas — sujets sains et sujets épileptiques —, une surveillance électroencéphalographique, électrocardiographique et tensorielle fut appliquée durant plusieurs heures.

2) Expérimentation chronique

Vingt-sept patients ont été soumis au traitement d'IB 503 par voie buccale.

L'expérimentation a été pratiquée en deux temps, compte tenu de la dualité d'actions du produit, ainsi que de la nécessité, avant d'en élargir l'emploi, d'en contrôler la tolérance.

Ainsi avons-nous défini deux groupes de patients :

— un premier constitué uniquement d'oligophrènes profonds ;

— un second correspondant à des cas de séméiologie plus variée entrant dans le cadre de la psychopathologie générale.

---

(1) Le protocole aigu fut établi et réalisé par nos collègues les Docteurs J. Wingerter et E. Rallo avec qui nous formions équipe. Nous sommes seuls cependant responsables du plan et des termes employés dans la description des résultats.

Pour permettre une exposition plus claire des résultats et tenir compte du manque d'homogénéité impossible à éviter des essais en clinique humaine, nous avons constitué un certain nombre de sous-groupes répondant à des critères différents.

a) Classification des patients :

Parmi les 13 cas d'oligophrénie profonde (enfants et adolescents), nous en isolerons 5 qui bénéficièrent d'une observation privilégiée : étude clinique quotidienne (par rating-scales) dans un cadre expérimental identique et bien défini.

Les 8 autres patients reçurent l'IB 503 sur la base d'une agitation psycho-motrice intense.

Nous classerons le second groupe, de psychopathologie générale, suivant des critères moins diagnostiques que séméiologiques, cette classification reflétant, *a priori,* des indications possibles. Ainsi avons-nous défini quatre entités cliniques :

— comportement éréthique ; débilité modérée ;
— instabilité caractérielle ; épilepsie ;
— cyclothymie ;
— états dépressifs ; psychasthénie ;

dont chacune représentait par rapport à la précédente un stade plus spécifique dans la prescription des thymo-analeptiques.

L'étude casuistique ne concernera d'ailleurs que cette série de patients.

b) Modalités et doses d'administration :

Le *groupe privilégié* a été soumis à un traitement-type en deux étapes :

— La première est constituée, après l'arrêt de la thérapeutique antérieure, par une période initiale de 10 jours durant laquelle les patients ne reçurent que de l'IB 503 aux doses de 2,1 à 2,6 mg/kg, puis par une seconde période de 2 à 4 semaines définie par l'association IB 503 - Diazépam.

Cette première étape fut interrompue par un sevrage brutal, sous couverture néanmoins des mêmes doses de Diazépam.

— La seconde étape est marquée, après trois jours d'arrêt de l'IB 503, par une seconde tentative d'administration du médicament, mais à des doses réduites de moitié par rapport aux précédentes. On put ainsi obtenir une durée d'observation prolongée allant de 2 à 3 mois suivant les cas.

A la fin de ce second essai, on ménagea cette fois une interruption progressive, en 7 jours, de la thérapeutique.

Le Diazépam fut également maintenu tout au long de cette étape et durant l'interruption.

Pour tous les autres sujets, c'est-à-dire les autres oligophrènes et le groupe de psychopathologie générale, on prescrivit l'IB 503 soit en plus de la thérapeutique ancienne, soit en remplacement de cette dernière. L'observation porta sur une durée de 5 mois en moyenne. Dans l'ensemble, les doses utilisées furent progressivement diminuées à mesure que nous avancions dans nos essais.

Pour la quasi-totalité des cas de psychopathologie et quelques autres, nous fûmes amenés à tenter une association avec la thioridazine. Cette association fut parfois prescrite d'emblée, mais habituellement après un temps d'observation sous thioridazine seule ou sous IB 503 seul.

Notre arsenal thérapeutique courant comportant maints produits (phénobarbitals, benzodiazépines, etc.), dont l'effet sédatif propre pouvait interférer avec celui du produit en essais, nous nous sommes attachés à n'apporter aucune modification des thérapeutiques en cours chez les malades soumis à l'expérimentation.

α) Bases de l'essai :

Comme l'étude pharmacologique nous y incitait, nous sommes partis de l'hypothèse que l'IB 503 devait posséder, sur le plan clinique, la même dualité d'actions que nous avions reconnue à ses critères propres, chez l'animal, autrement dit, qu'il pourrait présenter des propriétés psychotropes sédatives et stimulantes, éventuellement neuroleptiques et antidépressives.

Les deux groupes de patients, objets de nos essais, furent sélectionnés respectivement en fonction de l'étude de chacune de ces propriétés.

Le premier groupe devait nous permettre d'éprouver l'effet de l'IB 503 sur l'agitation psychomotrice intense, le second, dans la mesure du possible (notre champ d'application étant limité), d'envisager son action psycho-analeptique.

Signalons que durant l'expérimentation, divers contrôles biologiques et électroencéphalographiques eurent pour but de confirmer la bonne tolérance du médicament, et d'éclairer certains aspects de ses effets secondaires.

II — ADMINISTRATION AIGUE CHEZ LES SUJETS SAINS

(Résultats cliniques)

Malgré les quelques variations posologiques d'un sujet à l'autre, nos constatations, aussi bien que les déclarations des 5 patients, se révélèrent homogènes, en sorte qu'il nous fut loisible d'établir une réponse-type rendant compte de l'ensemble des résultats.

Cette réponse se divise en trois phases d'inégales longueurs :

— la première couvre la durée de l'injection (soit environ 10 mn) et correspond à un effet général sédatif ;

— la deuxième s'étend sur une durée de plusieurs heures (3 à 4) et se présente comme une phase critique ;

— la dernière, enfin, occupe 12 à 14 heures, c'est une phase post-critique, de « récupération ».

A) DESCRIPTION

1) Phase initiale de sédation (durant l'injection)

C'est une phase éminemment subjective caractérisée par la succession de deux sensations totalement opposées : de bien-être au début, de malaise au contraire à la fin.

a) Premier temps :

— Les premiers signes ressentis apparaissent au bout de 3 à 4 mn en moyenne (15 à 20 mg) : ils se définissent comme un état agréable de détachement de l'environnement, par une tendance à la pensée imageante. Ils réalisèrent chez deux patients une véritable phase hypnagogique, mais non ressentie comme telle sur l'instant. Il est certain que les conditions de l'expérience : sujet allongé, pièce semi-obscure, yeux fermés pour ne pas perturber l'enregistrement E.E.G., furent des facteurs relativement déterminants.

— A mesure que se poursuit l'injection, on assiste à l'apparition d'une somnolence lentement progressive.

— Vers la cinquième minute (à mi-dose), nous pûmes noter une réaction assez particulière chez deux sujets qui nièrent cette tendance au sommeil, alors que les constatations objectives étaient évidentes : s'ils ouvraient bien les yeux sur commande, ces patients avaient de la peine à les maintenir ouverts et les réponses aux questions devenaient lentes, la parole était embarrassée. Dans un cas, la dysarthrie fut manifeste [1].

b) Deuxième temps :

Ces réactions de « mauvaise foi » annoncent un véritable renversement observé dès lors dans l'état subjectif des patients qui se plaignent bientôt de malaise diffus, deviennent susceptibles, voire irritables.

Les stimuli sensoriels sont vécus comme désagréables (sans qu'on puisse vraiment parler d'hyperesthésie); la pression des électrodes devient mal tolérée ; surtout le besoin de sommeil ne s'exprime plus sur le mode d'une lassitude ou d'un abandon, mais sur celui d'une impatience, presque d'une revendication, qui se prolonge jusqu'à la fin de l'injection.

2) **Phase critique** (après l'injection)

En opposition avec la précédente, il s'agit d'une phase objective, essentiellement caractérisée par l'apparition de phénomènes moteurs. La toile de fond, quant à elle, demeure pratiquement la même qu'à la fin de la phase précédente ; deux mots la résument : malaise, somnolence.

L'évolution de ces phénomènes moteurs nous a conduit à les envisager également en deux temps.

a) Le premier temps :

Il est inauguré par l'apparition d'un état d'inconfort impératif qui s'exprime très rapidement (immédiatement après l'injection) par de véritables « décharges motrices », à type de secousse brusque, de mouvement bref intéressant un membre ou l'autre, de sursaut ou de soubresaut de l'ensemble du corps. Un des patients nous décrivit ces

(1) Aucun signe neurologique, en particulier pas de tremblement.

phénomènes comme de véritables besoins de « détente » musculaire, comme des impulsions qui s'imposaient à lui.

Cette première période dure environ 30 mn.

b) Le second temps :

Il se distingue du précédent par une tendance à « l'intégration » de ces phénomènes de libération (ou de désinhibition) motrice qui prennent un mode d'expression nouveau sous la forme d'un besoin continuel de changer de position : passages brusques du décubitus dorsal au décubitus latéral, puis à la position en chien de fusil. Les patients ne semblent, en aucune position, trouver le confort, bien qu'ils ressentent un besoin accru de dormir.

Cette seconde période dure également 30 mn environ.

c) Une heure après l'injection :

Une heure après, on assiste enfin à la disparition progressive de ces phénomènes moteurs, parallèlement à une accentuation de la tendance au sommeil qui oblige à allonger les sujets. L'état d'impatience disparaît également progressivement. Le sommeil survient de manière variable au bout de 2 à 4 heures.

3) Phase post-critique

C'est une phase de sommeil profond sans caractère particulier, si ce n'est qu'il se prolonge 12 à 14 heures d'affilée (il n'est pas inutile de rappeler que les essais eurent lieu le matin, sauf un, après que les patients eurent dormi).

Le réveil est lent dans les 5 cas, marqué dans ses suites immédiates par un certain degré d'apathie et de fatigabilité.

B) EFFETS SECONDAIRES

D'une manière générale, les injections furent bien supportées, excepté chez un patient qui vomit dans les heures qui suivirent l'administration du produit ; un autre accusa, dans le même temps, quelques nausées.

Sur le plan neuro-végétatif, on nota inconstamment, 30 mn après la fin de l'injection, une tendance transitoire à la bradycardie et à l'irrégularité du pouls.

Chez aucun sujet nous n'avons retrouvé de modification tensionnelle sensible, spontanée ou orthostatique.

C) EN RESUME

Nous pouvons résumer en trois points les effets constants que nous avons observés chez les 5 sujets qui reçurent l'IB 503 suivant les conditions que nous avons définies :

1) Constamment

L'IB 503 a entraîné :

— une sédation indiscutable qui s'est traduite principalement par une baisse de la vigilance qui situait les patients, de façon prolongée, dans une zone d'aptitude au sommeil plutôt que de sommeil proprement dit ;

— une libération motrice particulière caractérisée, tout d'abord par de véritables décharges, puis par un besoin plus intégré de recherche du confort qui s'exprima, dans les deux cas, sur un mode que nous pourrions qualifier de « compulsif » ;

— un état de tension très particulier, avec irritabilité, susceptibilité se dégageant sur un fond de vigilance fluctuant, reflet pour l'observateur d'une véritable situation conflictuelle.

2) Inconstamment

Nous avons noté des phénomènes parasympathicomimétiques limités, à type de bradycardie modérée, d'irrégularité du pouls, de nausées, aboutissant dans un cas à un vomissement.

III — GROUPE DES OLIGOPHRENES PROFONDS

C'est à la lumière des résultats précédents, où les effets sédatifs de l'IB 503, s'ils n'étaient pas isolés, apparaissaient néanmoins au premier plan du tableau clinique, que nous avons décidé de débuter nos essais chroniques par des cas justifiables d'une thérapeutique neuroleptique.

A) GROUPE D'OBSERVATION PRIVILEGIEE
(Effets pharmacodynamiques)

Ce groupe, constitué d'oligophrènes d'un niveau mental extrêmement bas (QI entre 10 et 20), agités en permanence, fut soumis au traitement par l'IB 503 suivant les modalités et les doses déjà citées au protocole.

1) IB 503 seul

Il est apparu dans cet essai, comme dans l'essai aigu, qu'il était possible d'établir une observation-type, dont les résultats étaient comparables et s'inséraient dans un même schéma évolutif.

a) Période de début :

C'est une période de sédation motrice franche qui peut être divisée en deux phases successives, liées aux variations du niveau de vigilance ; c'est ainsi que nous décrirons :

— Une phase de « sidération », caractérisée par l'apparition presque immédiate d'un abattement important avec somnolence diurne, une forte réduction de l'activité générale, une réduction de l'expression motrice, en particulier de la fréquence et de l'intensité des stéréotypies.

— Une phase d'éveil, marquée par la régression rapide de la somnolence au profit d'un état de vigilance accru : les yeux sont grand ouverts avec élargissement des fentes palpébrales et rareté du clignement. Il fut noté, dans deux cas, l'apparition d'une conjonctivite hyperhémique, d'étiologie difficile à préciser (diminution du balayage cornéen ou de la sécrétion lacrymale ?). L'activité générale demeure toujours très réduite, mais le sommeil est moins bon. Dans l'ensemble, l'humeur s'est stabilisée par rapport à l'état antérieur, comme en témoignent les traits du visage qui sont peu mobiles, à l'exception cependant de petites décharges motrices parcellaires péri-buccales très particulières, parfois plus étendues, grossièrement symétriques.

L'impression générale qui se dégage est celle d'une grande attention empreinte de gravité.

b) Période d'état :

Elle est fréquemment inaugurée par des décharges motrices isolées d'un membre ou l'autre, donnant l'impression, à l'observateur, d'une véritable impatience motrice[1].

Elle se caractérise par une réapparition de l'hypermotricité qui, de moins en moins bien contenue, retrouve progressivement son niveau antérieur — mais dans un contexte néanmoins différent. Nous avons distingué successivement :

— Une phase d'équilibre, caractérisée par un retour progressif au niveau d'activité ancien avec rétablissement de l'expression motrice habituelle ; les stéréotypies réapparaissent, mais elles deviennent volontiers moins structurées qu'auparavant ; la vigilance retombe à un niveau plus normal, fait qui va de pair avec une amélioration du sommeil. En revanche, nous assistons, dans l'ensemble, à un début de péjoration de l'état de l'humeur, qui devient progressivement dysphorique avec alternance d'accès de crainte et d'agressivité.

— Une phase d'agitation secondaire ou paradoxale, qui ne se distingue de la précédente que par une recrudescence à l'agitation, une augmentation de la fréquence des stéréotypies, qui ont tendance à survenir en salves. Nous assistons cependant, par ailleurs, à une modification du niveau de vigilance qui devient fluctuant [2], montrant une alternance de somnolence et d'éveil, et, surtout, à une détérioration progressive parallèle du sommeil et de l'humeur (manifestations dysphoriques permanentes).

---

(1) Le rapport est évident avec les phénomènes observés dans les essais aigus.
(2) Rapport encore évident avec l'expérimentation aiguë.

c) Durée de ces différentes phases :

La première s'étend sur une durée de 2 à 4 jours, la deuxième : 2 à 8 jours, la troisième : 3 à 10 jours, la quatrième a donné lieu à une observation de 3 à 8 jours suivant les cas.

Nous n'avons pas interrompu la médication à la fin de cette dernière phase, malgré la détérioration obtenue tant dans le domaine de la motricité que sur le plan de l'humeur.

Orientés plutôt par l'apparition, durant la quatrième phase, d'une composante anxieuse — base possible d'une agitation motrice secondaire — nous avons alors associé un anxiolytique à l'IB 503.

2) IB 503 en association avec une benzodiazépine (Diazepam)

Cette association fut renouvelée à deux reprises. Sur le plan évolutif, les résultats obtenus sont sensiblement identiques à ceux de la période d'état déjà décrite, mais quelques différences qualitatives sont à signaler.

L'évolution se divise également en deux phases, une phase d'équilibre et une phase paradoxale. Le Diazepam semble agir ici comme potentialisateur en rétablissant, de manière transitoire, l'effet sédatif intense du produit — ou tempérant son effet perturbateur sur l'humeur.

D'autre part, la durée prolongée du deuxième essai d'association nous permit de mettre en évidence certaines réactions secondaires, qui n'avaient pas eu le temps de se manifester lors de la première tentative, à savoir : un affaiblissement de l'état général — dû au manque de sommeil et au refus fréquent d'aliments —, avec perte sensible de poids, une pâleur des téguments sans anémie.

Tout cela réalisa, avec les répercussions de la détérioration thymique sur la mimique, un facies très caractéristique que nous avons retrouvé chez les 5 enfants.

La diminution de moitié des doses utilisées durant ce second essai rend probablement compte, par ailleurs, des différences qualitatives que nous pûmes noter entre les deux phases d'équilibre. L'effet sédatif demeura plus marqué la seconde fois, l'effet perturbateur de l'humeur fut plus lente à réapparaître : l'hypermotricité était, en effet, mieux contenue, le niveau d'éveil plus stable, le sommeil plus régulier, l'humeur moins labile.

3) Arrêt de la thérapeutique

Suivant les modalités d'arrêt, nous définirons deux types de réactions :

a) Réactions de désinhibition psychomotrice :

Elles correspondent à l'arrêt brutal de la thérapeutique, et se caractérisèrent par une recrudescence considérable de l'activité générale et l'apparition, dans 3 cas sur 5, de décharges d'automutilation. On assista, par ailleurs, à une disparition presque complète du sommeil, à une aggravation considérable de la dysphorie associant, à intervalles rapprochés, comportement d'autodéfense avec accès de terreur ou de crainte et comportement agressif.

b) Réactions de libération « expansive » :

Elles sont liées à l'arrêt progressif de la thérapeutique. Elles se manifestèrent par une augmentation discrète de l'activité, quelques perturbations du sommeil mais, par contre, par une diminution franche de la fréquence des stéréotypies, sans aucune tendance à l'automutilation, une amélioration spectaculaire de l'état thymique avec apparition très significative d'éléments « euphoriques ».

4) En résumé

Il existe, indépendamment des doses utilisées au cours de cet essai, une expression univoque de l'effet de l'IB 503 par voie buccale. Aussi avons-nous défini une observation-type rendant compte d'une évolution et de réactions qualitatives comparables.

Les effets observés s'inscrivent en faveur :

— d'une puissante inhibition psychomotrice initiale, comparable en intensité à celle des neuroleptiques les plus puissants ;

— de perturbations secondaires de la vigilance et de l'humeur.

Le Diazepam ne modère que transitoirement ces effets perturbateurs, même à fortes doses (40 mg/24 heures).

B) AUTRES CAS D'OLIGOPHRENIE PROFONDE
(Effets thérapeutiques)

Les 8 patients restants ne bénéficièrent pas d'un protocole expérimental aussi défini que les précédents, néanmoins, les bases thérapeutiques de l'essai demeurèrent les mêmes, à savoir : les manifestations motrices du comportement éréthique chez l'oligophrène profond.

1) Indications éventuelles

Il nous semble intéressant, *a posteriori,* de distinguer dans le comportement éréthique trois comportements éléments : l'hypermotricité, les stéréotypies gestuelles et vocales, les tendances agressives ; ces comportements, diversement associés suivant les cas, réagirent séparément de manière différente à l'instauration de la thérapeutique.

a) L'hypermotricité :

Sur 13 cas d'oligophrènes étudiés [1], 10 présentaient une importante agitation motrice. Sur ces 10 cas, 8 réagirent positivement au traitement par une sédation rapide et franche : la conduite dans les activités journalières devint plus docile, permettant de réduire, dans certains cas, les entraves physiques rendues auparavant nécessaires.

Les deux échecs ne sont pas des échecs complets, mais l'effet sédatifs, dans ces cas, fut peu marqué et fugace.

b) Stéréotypies gestuelles et vocales :

Sur 8 cas de stéréotypies gestuelles, 6 répondirent favorablement, bien que l'effet fût ici moins durable. Au bout de quelques jours à une semaine, les stéréotypies réapparurent, alors que l'effet sédatif sur l'hypermotricité s'exerçait toujours.

Sur 5 cas de stéréotypies vocales intenses, à type de cris, hurlement, etc., 2 seulement furent influencés positivement. Il apparaît donc très nettement que ce versant du comportement éréthique échappe plus volontiers à l'action du médicament.

---

(1) Nous avons ajouté aux huit nouveaux cas les cinq cas du groupe d'observation privilégiée.

c) Tendances agressives :

Sur 7 cas retenus, 5 donnèrent de bons résultats. La sédation obtenue fut radicale, interrompant rapidement les tendances aux raptus agressifs au point que, chez certains patients, les contraintes de sécurité purent être levées.

Nous avons noté, parfois, la persistance de l'ébauche des gestes agressifs, mais sans leur aboutissement.

Il ressort donc de cette analyse que le comportement éréthique intense des oligophrènes représente une excellente indication du médicament, en particulier dans deux de ses composantes : l'hypermotricité et les tendances agressives.

2) Efficacité

a) IB 503 :

Le problème dominant que nous avons rencontré est celui de l'épuisement de cet effet sédatif. Suivant les cas, il se manifesta plus ou moins rapidement, mais de manière quasi-systématique. Parmi les 13 cas cités jusqu'à présent, un seul put être équilibré de manière prolongée avec l'IB 503 seul.

Nous pouvions expliquer cet épuisement en le mettant sur le compte soit d'une diminution de l'action psycholeptique du produit, par épuisement de son action propre ou accoutumance, soit de l'apparition secondaire d'un effet psycho-analeptique, base d'une agitation motrice secondaire.

La constatation de réactions de désinhibition psychomotrices ou de libération expansive lors du sevrage, vint à l'appui de cette dernière hypothèse puisqu'elle mettait en relief, à notre avis, la persistance malgré l'agitation d'un effet neuroleptique ou thymoleptique sous-jacent.

b) IB 503 + Diazepam :

Nous avons déjà considéré les résultats de l'association de l'IB 503 avec le Diazepam et n'y reviendrons pas.

c) IB 503 + THIORIDAZINE :

L'utilisation de la thioridazine fut décidée devant l'échec du Diazepam, et dans le but d'agir sur la composante d'hypermotricité, dont une part au moins nous paraissait induite (par une action psychoanaleptique de l'IB 503).

Les résultats furent excellents en qualité et en durée, dépassant de loin les effets obtenus avec les associations neuroleptiques habituelles.

Trois cas, dans cette série, reçurent de la thioridazine.

Pour exemple, citons le cas n° 6.

• *Diagnostic :*

Etat démentiel, étape évolutive d'une psychose infantile précoce, sans substrat organique décelable.

• *Résultats :*

IB 503 seul : effet sédatif immédiat durant 4 jours environ avec régularisation du rythme nycthéméral et réduction considérable de l'hypermotricité.

Dès le cinquième jour, l'enfant présente des troubles du sommeil. Puis nous assistons à une réapparition progressive de l'agitation motrice et de l'agressivité, correspondant à un véritable retour à l'état antérieur (évolution concordant avec les données de l'observation-type).

— Introduction de la thioridazine : en quelques jours, nous observons une nouvelle sédation, qui se prolonge suffisamment pour permettre le retour du jeune patient dans son milieu d'origine. Cette période thérapeutique se poursuit depuis plus de 4 mois.

C'est à la lumière de cette première expérience que nous avons renouvelé, par la suite, cette association qui, comme on le verra, s'est révélée fructueuse.

3) Durée d'action

a) A L'INSTAURATION DU TRAITEMENT :

Lorsque le produit entraîna une sédation franche, elle s'institua rapidement dans les 2 ou 4 heures qui suivirent l'administration de la première dose (20 mg). Cette rapidité d'action nous permit d'utiliser la voie buccale dans certains cas d'urgence, d'autant plus que la voie intra-musculaire ne nous paraissait pas plus rapide (25 cas actuellement).

Par contre, cette dernière voie présenterait l'avantage de permettre une relance thérapeutique transitoire, lorsque l'effet du produit s'épuise par voie buccale.

b) A L'ARRÊT DE LA THÉRAPEUTIQUE :

L'effet de l'IB 503 cessa habituellement dans les 8 à 10 heures qui suivirent l'arrêt du traitement. Cette durée d'action nous fit espacer les prises en les réduisant à deux par jour.

Pour les traitements de longue durée, les phénomènes de sevrage apparurent au bout du même temps, rendant compte d'une faible imprégnation.

4) Posologie

Nous sommes arrivés d'abord à cette première notion que les doses utilisées au début de l'expérimentation (2,1 à 2,6 mg/kg) étaient probablement trop élevées, expliquant ainsi le caractère tranché des effets pharmacodynamiques observés.

C'est pourquoi, dans la suite, et à mesure que le groupe se constituait, elles furent nettement diminuées (de moitié), sans changement majeur pour l'efficacité du produit dans le domaine sédatif.

A noter, cependant, que la phase de « sidération » devint moins intense et que les « dyskinésies » mineures signalées au-dessus (tics péribuccaux et décharges motrices parcellaires) se firent plus rares.

De l'expérience que nous avons pu tirer de l'observation de ce groupe, ressort l'intérêt de donner d'emblée une dose de charge qui se situerait entre 80 et 120 mg pour l'adulte (1,2 à 2 mg/kg chez l'enfant), pour une brève première période, durant laquelle l'objectif primordial est l'obtention d'une sédation massive, cette posologie devant être réduite légèrement par la suite pour atteindre le niveau de la dose d'entretien.

IV — GROUPE DE PSYCHOPATHOLOGIE GENERALE

La présentation de ces essais sera faite en deux étapes : une première réunira l'étude analytique des différents cas, une seconde tentera d'en faire la synthèse.

1) Casuistique

Nous retrouverons successivement exposés les résultats obtenus à partir des quatre entités cliniques que nous avons définies dans le protocole.

α) Eréthisme - Débilité :

- CAS N° 15 : Bruno B..., seize ans

Bases :

Retard électif du langage, mémoire de récognition privilégiée, dysharmonie évolutive sur base organique probable.

Fond d'apathie habituel, lenteur, décharges impulsivo-agressives avec activité clastique environ une fois par mois. Les neuroleptiques avaient entraîné une sédation nette, mais au prix d'une somnolence incompatible avec la poursuite de son activité en atelier.

Par ailleurs, un essai de suspension de la médication se traduit par une recrudescence des troubles antérieurs, bagarres continuelles, etc.

IB 503 :

Dès le début, amélioration très nette du comportement. Le premier point positif concerne l'amélioration du langage : parle plus doucement, articule mieux ses mots. Auparavant, l'enfant ne pouvait se faire comprendre aisément, devait répéter plusieurs fois ses mots et était souvent rabroué par ses camarades. Il s'énervait alors facilement et le tout dégénérait en bagarre.

De cette amélioration du langage va découler, grâce à une meilleure compréhension de la part de son entourage, un appauvrissement de la source irritative habituelle.

En revanche, l'amélioration du niveau de conscience par rapport à l'état antérieur le rend bientôt plus susceptible aux petites moqueries dont il

faisait l'objet auparavant sans réagir, emmagasinant pour décharger, occasionnellement, sur un mode brutal.

Action de la thioridazine :

Entraîne une raréfaction des raptus impulsifs, base d'un changement de sa position dans le groupe d'enfants, où on cesse d'avoir peu de lui. Son intégration y devient meilleure. Il se défoule maintenant sur un mode plus acceptable, fait rire les autres au lieu de les effrayers. L'humeur est plutôt euphorique.

Il peut maintenant fréquenter l'atelier de manière régulière sans que sa présence, par ailleurs, soit à l'origine de perturbations.

• CAS N° 16 : Léopold B..., trente et un ans

Bases :

Débilité avec niveau mental homogène, éréthisme avec tendances aux raptus impulsivo-agressifs, rendant l'intégration difficile aux ateliers. Fond de viscosité mentale.

IB 503 :

Nous revenons ici au schéma évolutif classique :

— une phase de sidération de 48 heures avec somnolence importante et sensation subjective d'anéantissement ;

— une phase d'équilibre prolongée : nous assistons à une sédation de l'instabilité motrice avec disparition des raptus impulsifs, augmentation du tonus de l'humeur, devient moins verbeux, moins collant. Harmonisation du caractère qui devient plus sociable, rendant possible la fréquentation de l'atelier.

A noter, vers le troisième-cinquième jour, l'apparition d'une note dépressive transitoire : à l'occasion de menaces proférées par un camarade, fond subitement en larmes, alors qu'auparavant c'eût été la bagarre.

Notons ici que la thioridazine, prescrite plusieurs jours auparavant, n'avait entraîné aucune modification apparente. Néanmoins, nous l'avons maintenue durant l'essai IB 503.

• CAS N° 17 : Francis E..., dix-sept ans

Bases :

Limite supérieure de la débilité, troubles du caractère et du comportement sur base abandonnique. Oppositionnisme actif, exubérance verbale, instabilité motrice importante ; quelques tendances perverses : toujours prêt à faire de mauvais coups, à y entraîner les autres.

IB 503 :

L'introduction du médicament a été marquée au début par un abattement transitoire ressenti comme une impression de faiblesse et de malaise par le patient. Au bout de 48 heures, apparition d'un phénomène de dyskinésie céphalique à type de rejet rythmique de la tête en arrière sans autre phénomène moteur (de type neuroleptique).

Diminution, par ailleurs, de l'instabilité motrice et retour progressif au niveau de vigilance habituel. Harmonisation caractérielle : progressivement, le patient prend un intérêt croissant pour son travail. Augmentation du niveau de conscience : a plus le sens de ses responsabilités, maintenant la discussion devient possible.

- CAS N° 18 : Claude M..., trente-deux ans

Bases :

Débilité moyenne, troubles du caractère et du comportement, décharge sur un mode brutal, agressif. Fond de viscosité mentale, ductilité importante. Cas très comparable au précédent.

IB 503 :

Effet de somnolence, au début, très marqué et précoce (à la troisième heure). Sédation remarquable de l'instabilité motrice, particulièrement importante chez ce patient. Commence à pouvoir fréquenter régulièrement l'atelier — où il se plaît maintenant —, prend goût à son travail. Sociabilisation, conséquence de la disparition des raptures impulsifs et d'une augmentation de l'état de conscience et du tonus physique.

A perdu son visage froid et son regard dur pour les remplacer par le sourire.

b) Instabilité caractérielle - Epilepsie :

- CAS N° 19 : Henriette D..., quarante-trois ans

Bases :

Troubles du caractère avec impulsivité, comportement capricieux et opposant. Instabilité importante, inadaptation socio-professionnelle. Manifestations pseudo-comitiales névropathiques surajoutées.

IB 503 :

Régression spectaculaire des troubles caractériels — harmonisation progressive des rapports humains. Devient coopérante, n'est plus irritable ni jalouse comme auparavant. Parallèlement, nous avons assisté à une disparition complète des manifestations pithiatiques. La réduction des troubles a permis une réintégration rapide de la patiente au sein de sa famille. Aux dires de sa mère, son état n'a jamais été aussi bon (quatre mois d'observation).

- CAS N° 20 : Laurence M..., neuf ans

Bases :

Epilepsie post-encéphalitique, instabilité caractérielle, impulsivité avec tendances perverses, difficultés de concentration. Accès d'incontinence affective sur fond abandonnique.

IB 503 :

Après une période de début particulièrement prolongée (5-6 jours) durant laquelle l'enfant est somnolente et volontiers irritable, nous assistons à une discrète modération de l'instabilité ; par contre, les impulsions perverses demeurent inchangées, malgré l'addition de la thioridazine décidée devant l'échec thérapeutique.

• CAS N° 21 : Pierre-André P..., quatre ans

Bases :

Instabilité motrice et caractérielle avec comportement impulsif. Oppositionnisme, caprices, crises de colère avec activité clastique, tendances abandonniques — rendant impossible la vie familiale avec les parents d'adoption.

IB 503 :

Après une période de 48 heures, marquée par une somnolence intense et la survenue de plusieurs vomissements, nous assistons à une normalisation remarquable du comportement.

Disparition progressive de l'oppositionnisme et des accès de bouderie, remplacés par une recherche croissante du contact affectif — une normalisation du tonus de l'humeur qui devient plus stable.

Les crises de colère sont moins fréquentes mais persistent cependant.

Introduction de la thioridazine :

L'effet sur l'humeur est immédiat — l'enfant devient triste pendant quelques jours, paraît abattu, ne sourit plus. Cet effet est transitoire et est bientôt suivi d'une réapparition durable de la gaité et de l'entrain — modération de l'instabilité caractérielle : disparition presque totale de l'impulsivité, absence de crise de colère — au point que les parents ne reconnaissent plus l'enfant en le voyant docile, aimable, souriant et bavard.

c) Cyclothymie :

• CAS N° 22 : Marguerite D..., cinquante-deux ans

Bases :

Encéphalopathie congénitale probable avec épilepsie. Troubles psychiatriques à type de psychose maniaco-dépressive d'évolution cyclique, sous forme d'accès mélancoliques et éventuellement délirants, sans phases expansives intercalaires évidentes. Fond dépressif habituel avec réactions de somatisation multiples et variées, génératrices de plaintes hypochondriaques continuelles, réactions prenant par périodes un type hystérique franc, avec théâtralisme hyposthénique.

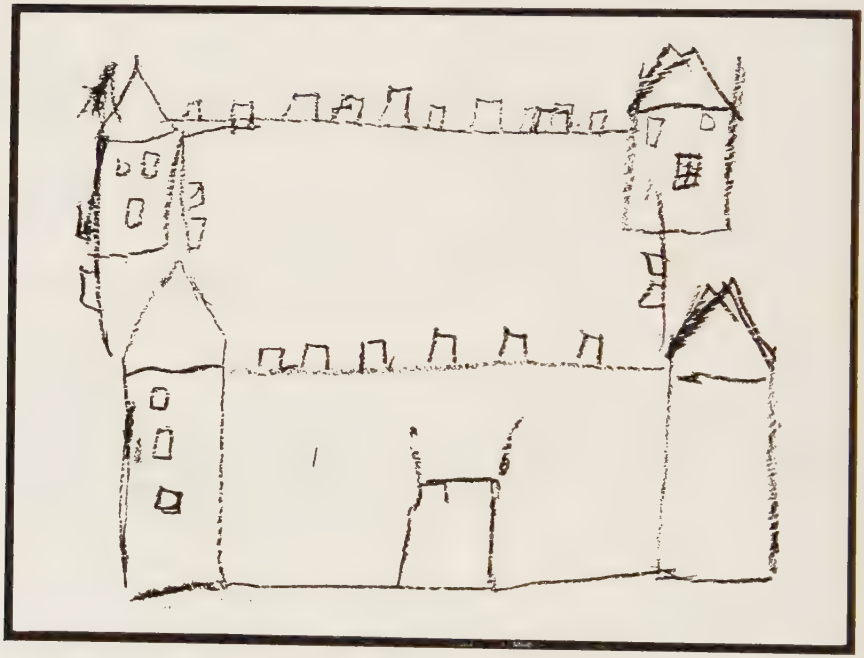
IB 503 :

Les trois essais successifs (à dose décroissante) déclenchent à chaque fois un accès dépressif intense : facies figé, omega mélancolique mais aussi crises de larmes, manifestations pseudo-comitiales pithiatiques.

• CAS N° 23 : Jacky C..., quatorze ans

Bases :

Terrain caractériel, personnalité cyclothymique avec phases successives dépressives et d'excitation entravant grandement l'adaptation. Tendances à ruminer, à s'évader dans l'imaginaire et le fantasque, ne participe pas volontiers à la vie de son groupe.



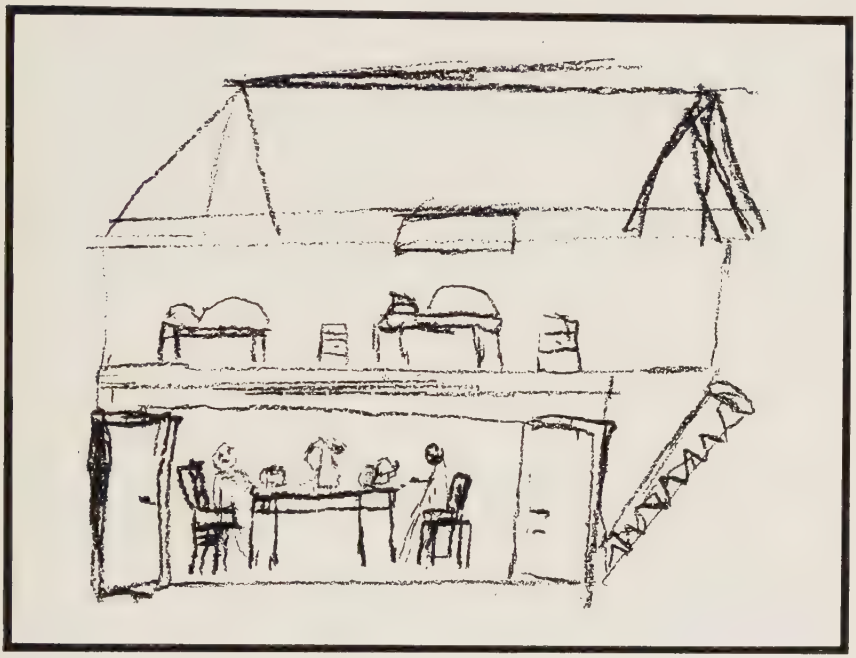
LA MAISON OU J'AIMERAIS VIVRE

IB 503 :

Après quinze jours de traitement, nous pouvons déjà noter une réduction progressive du nombre des phases dysthymiques, de leur durée et de leur intensité.

Au bout d'un mois, nous avons obtenu une bonne stabilisation du comportement qui est mieux adapté, le jeune patient se montre d'humeur égale

à teinte généralement euphorique. Est beaucoup mieux soumis à la réalité, a beaucoup moins tendance à s'échapper dans le rêve. Est beaucoup mieux intégré dans le groupe où il s'y est choisi un noyau de camarades. Va maintenant volontiers à l'école, s'applique à son travail et en est fier.



UN MOIS PLUS TARD : LA MEME MAISON

d) PSYCHASTHÉNIE - ETATS DÉPRESSIFS *:*

- CAS N° 24 : Jean-Claude B..., dix-huit ans

Bases :

Personnalité de structure psychopathique instable : tendances abandonniques, immaturité affective — instabilité réactionnelle, inadaptation socio-professionnelle conditionnée par les troubles affectifs, une hyposthénie. Aboulie habituelle, marque d'élan vital et d'entrain, aucune initiative, rêveries chimériques et infantiles.

IB 503 et thioridazine :

Aucune modification du comportement ni du tonus de l'humeur. Echec complet.

• CAS N° 25 : André D..., trente-neuf ans

Bases :

Terrain de constitution paranoïde avec tendances hypochondriaques. Accentuation, peu avant le début du traitement, des tendances revendicatrices, phase dépressive de décompensation.

IB 503 :

Schéma classique : une période de début qui couvre dix jours ; les huit premiers jours sont caractérisés par une somnolence importante avec sensation de malaise, d'asthénie, tête lourde, etc. L'humeur est plutôt dépressive, crises de larmes pour un rien, tendance à l'hypersudation et à la constipation.

Les trois jours suivants sont marqués par l'apparition de troubles du sommeil. Puis, nous assistons progressivement à une élévation du niveau de vigilance et de conscience. La période d'état est représentée par une élévation régulière et progressive du tonus de l'humeur qui atteint un niveau acceptable ; parallèlement, le sommeil devient meilleur. Résultats se poursuivant encore actuellement (plus de quatre mois).

• CAS N° 26 : Itah S..., vingt-huit ans

Bases :

Psychasthénique en voie de décompensation dépressive depuis un an. L'état dépressif est en partie réactionnel à l'émigration (Israélite marocain transplanté). Réactions de somatisation centrées sur la sphère digestive. Très dépressif, idées suicidaires, pessimisme très marqué, instabilité émotionnelle importante, crises de larmes incontrôlées. Ne peut plus rien absorber sans vomir, ne dort plus, amaigrissement sensible.

IB 503 + thioridazine :

Nous pouvons distinguer : une première période de trois jours avec somnolence importante, obligeant le malade à s'aliter, sans aggravation néanmoins des manifestations somatiques.

Une seconde période inaugurée par une réapparition de l'appétit, malgré la somnolence.

Puis c'est l'amélioration régulière avec reprise spectaculaire de l'activité générale, puis de l'activité professionnelle.

Dix jours après le début du traitement, le patient téléphone qu'il va bien et qu'il ne pourra pas venir nous consulter pour raison professionnelle.

Les résultats se maintiennent actuellement (deux mois).

• CAS N° 27 : Kbellih Z..., trente-quatre ans

Bases :

Cas tout à fait comparable au précédent : psychasthénique en phase de décompensation dépressive, réactions psycho-somatiques au premier plan : nausées, vomissements interdisant toute alimentation depuis deux jours quand

nous le voyons. Anorexie habituelle, amaigrissement, éructations, insomnies, nervosisme, lipothymies, etc. Echec des thérapeutiques antérieures par les antidépressifs.

IB 503 + thioridazine :

Phase de sidération de deux à trois jours, pendant lesquels le patient se sent « vaseux », somnolent.

Phase intermédiaire de quinze jours à trois semaines, pendant laquelle l'état général s'améliore régulièrement : retour de l'appétit, prise de poids, laissant néanmoins persister les préoccupations hypochondriaques mineures : paresthésies, vertiges aux changements brusques de position.

A signaler, pendant cette période, un certain degré d'impatience motrice très caractéristique, une tendance à la précipitation du débit verbal.

Phase d'équilibre marquée par la réapparition de la joie de vivre attendue par le patient pour se considérer comme guéri.

2) Etude synthétique

Sur le plan diagnostique, la succession des cas que nous venons de décrire reflète la transformation progressive qui s'est opérée dans notre manière de considérer l'action de l'IB 503 à mesure que nous diminuions la posologie.

Les premiers cas diffèrent peu, en effet, de ceux qui ont été décrits dans les essais chroniques antérieurs ; mais les derniers représentent, par contre, des indications de plus en plus précises des antidépresseurs.

Si les résultats cliniques précédents nous avaient orienté vers la probabilité d'une action stimulante de l'IB 503, l'étude de ce groupe de psychopathologie générale nous permit de préciser la nature de ses effets et de les rapporter à la posologie.

Notre objectif se limitera à dégager ici les grandes lignes des effets de l'IB 503 sur l'humeur, en particulier de ses effets thymo-analeptiques, sans perdre de vue que ces derniers peuvent résulter d'une action sédative « incisive » de l'IB 503, et non pas obligatoirement d'une action antidépressive.

Nous réserverons donc à la conclusion la tâche d'examiner si ces effets thymo-analeptiques peuvent être rapportés à une réelle action antidépressive.

Nous indiquerons par ailleurs, la place d'un facteur qui joua un rôle important dans les résultats que nous avons exposés dans l'étude casuistique : l'association avec la thioridazine.

a) Effets sur l'humeur :

Sur 13 cas observés, dont 2 seulement ne purent être suivis sous IB 503 seul (les cas n^{os} 26 et 27), 4 ont présenté des réactions en faveur d'un effet thymo-analeptique du produit, 5 en faveur d'un effet plus nuancé, harmonisateur, 1 cas présenta une réaction dépressive ; quant aux deux derniers, ils ne manifestèrent aucun signe particulier.

- *Effet analeptique, renforçateur du tonus de l'humeur :*

Cas n^{os} 23, 25, 26 et 27 ; il apparut après un délai moyen de 10-15 jours inauguré par des troubles du sommeil. Il amena une réduction de la susceptibilité individuelle, favorisa une meilleure appréhension de l'entourage ainsi que, secondairement, une augmentation du niveau de conscience. Dans le groupe (*d*), il permit une levée de l'inhibition dépressive — base d'une disparition progressive des phénomènes de somatisation.

- *Effet harmonisateur, stabilisateur de l'humeur :*

Au contraire du précédent, il apparut relativement progressivement. Cas n^{os} 15, 16, 17, 18, 19 et 21 ; il rend compte d'une diminution de la labilité thymique, qu'elle soit d'origine endogène ou de type relationnel ; il facilita une meilleure adhésion affective au milieu.

- *Dans le cas n° 22 :*

C'est un effet déprimant (hystériforme) qui fut obtenu ; mais une réaction paradoxale ne peut être exclue, étant donné le fond thymique particulièrement instable et hyposthénique. Quoi qu'il en soit de la nature de cette réaction (directe ou indirecte), elle indique l'importance de la notion de terrain.

- *En regard de ces 11 cas qui ont diversement réagi :*

Deux n'ont présenté, comme nous l'avons dit, aucun signe particulier : ce sont les cas n° 20, où l'élément clinique dominant était représenté par les tendances perverses, et n° 24, où l'association avec la thioridazine fut décidée d'emblée — probablement à tort — eu égard au fond particulièrement aboulique et apathique.

b) Role de la posologie :

Orientés par les dernières constatations chez les oligophrènes, qui semblaient indiquer que l'IB 503 ne perdait pas de son efficacité lorsqu'on diminuait les doses, mais voyait seulement son effet de sidération initiale fortement diminuer, ainsi que par les conclusions de

la pharmacologie, qui tendaient à réserver les effets de type « stimulant » aux faibles doses, nous avons réduit considérablement la posologie au cours de cette seconde série d'essais.

Non seulement nous pûmes constater la persistance de l'efficacité du produit, mais encore, force nous fut d'admettre que certains effets thérapeutiques s'exercèrent incontestablement dans le sens d'une action antidépressive.

Nous indiquerons, à titre de référence, comme posologie stimulante, des doses allant de 0,3 à 0,6 mg/kg.

c) Role de l'association avec la thioridazine :

Nous avons successivement utilisé cette association dans 3, puis dans 6 cas des sous-groupes (*a*) et (*b*), après l'essai de l'IB 503 seul.

Dans tous ces cas, c'est l'apparition secondaire de phénomènes d'excitation qui nous y incita (excepté le cas n° 16 déjà cité).

En revanche, les cas n^{os} 26 et 27 ont bénéficié de cette association d'emblée avec un succès d'autant plus remarquable qu'il venait après l'échec des thymo-analeptiques connus (imipramine, amytriptyline, etc.). L'utilisation de la thioridazine, chez ces 2 patients, s'apparenterait à celle des tranquillisants qu'il est habituel d'associer, dans certains cas, aux thérapeutiques antidépressives.

Rappelons que nous avions posé l'hypothèse d'une telle action de la thioridazine à propos de l'étude des profils pharmacodynamiques.

• *En résumé :*

— L'effet d'abaissement de la posologie s'inscrit en faveur d'un certain renversement de l'activité de l'IB 503.

— Cette nouvelle activité peut probablement être, dans certains cas, assimilée à celle d'un antidépresseur.

— A noter, ici encore, le rôle potentialisateur de la thioridazine.

V — EFFETS SECONDAIRES

Dans ce chapitre, nous ferons figurer tout d'abord les effets de l'IB 503 sur l'électrogénèse cérébrale, nous y rangerons ensuite ses autres effets neurologiques et ses effets végétatifs, enfin l'aspect végétatif introduisant la notion de tolérance, nous la clôrons sur les résultats des contrôles biologiques.

A) EFFETS SUR L'ELECTROGENESE CEREBRALE

Si nous faisons remarquer que près de la moitié des sujets qui prirent part à nos essais étaient épileptiques, on comprendra aisément qu'on accorde à ce problème une importance particulière.

1) Expérimentation aiguë

a) Rappels et précisions sur le protocole :

Neuf patients ont été soumis aux essais aigus d'administration par voie intra-veineuse, dont 5 étaient des sujets sains [1] et 4 furent choisis parmi des épileptiques.

Tous reçurent la même dose d'IB 503 de 45 mg, injectée à raison de 3 mg toutes les 40 secondes.

Sur le plan diagnostique, les 4 cas d'épilepsie étaient relativement différents, nous en donnerons la classification schématique suivante :

Cas	*Cliniquement*	*Electriquement*
1	Crises généralisées type Grand-Mal	Activité épileptogène centren-céphalique
2	»	»
3	Crises temporales secondaire-ment généralisées	Foyer épileptogène fronto-tem-poral droit
4	Epilepsie non convulsivante : soit spasmes toniques, soit crises amyotoniques	Activité épileptogène, soit gé-néralisée, soit multi-focale

(Toutes ces formes d'épilepsie présentaient une base organique)

(1) Nous avons exposé, en préambule des essais chroniques, l'observation clinique de ces patients.

b) Résultats électroencéphalographiques chez les sujets sains :

L'évolution E.E.G. des sujets sains est homogène d'un cas à l'autre et peut être calquée sur les trois phases que nous avons décrites cliniquement :

• *La phase de sédation :*

Les signes E.E.G. apparaissent approximativement à la deuxième minute d'injection ; le rythme de base alpha se fragmente, devient discontinu et de moins en moins bien organisé. A mesure que l'injection se poursuit, des éléments thêta sub-alpha viennent ensuite progressivement se mêler à l'alpha de base, si bien qu'au terme même de l'injection — et durant environ 30 minutes encore — le tracé se caractérise par la présence d'éléments thêta irréguliers de faible amplitude. L'alpha est devenu très rare.

• *La phase critique :*

Trente minutes environ après la fin de l'injection, on assiste à la réapparition relativement soudaine de phases alpha qui deviennent mieux synchronisées, en sorte que, durant toute cette phase, devant une activité thêta mal définie entremêlée de séquences ou d'éléments alpha, on se trouve en présence d'un tracé qui fluctue entre un tracé d'éveil et un tracé « d'aptitude au sommeil ».

• *La phase post-critique :*

Elle est représentée par un simple tracé de sommeil physiologique qui survient 2 à 4 heures après la fin de l'injection.

• *En résumé,* chez le sujet sain, nous retrouvons en quelque sorte la même dualité d'action que nous signalions dans les essais chroniques du groupe privilégié :

1) Une action sédative initiale.

2) Une action « éveillante » secondaire.

A noter d'autre part que, dans aucun cas, nous n'avons relevé d'effet activant.

c) Résultats chez les épileptiques :

Contrairement aux résultats que nous avons obtenus chez les patients normaux, ceux que nous avons recueillis chez les épileptiques sont discordants. Dans deux cas (1) et (4), nous pûmes observer une atténuation des complexes irritatifs, alors que chez les sujets (2) et (3) l'IB 503 entraîna une réelle activation et déclencha même chez le sujet (2) une crise clinique généralisée.

La phase initiale de sédation décrite chez les sujets sains fut néanmoins retrouvée dans tous les cas, ainsi que les fluctuations du niveau de vigilance.

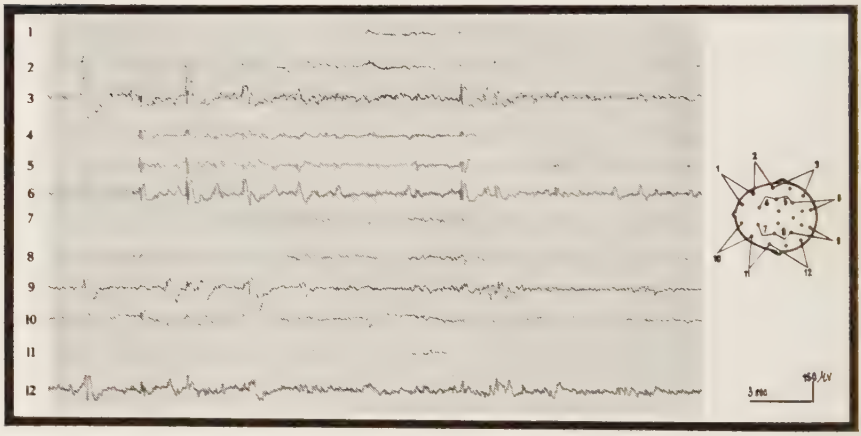
Un point très particulier nous semble devoir être remarqué par ailleurs à propos du sujet (4) chez qui, au bout de 5 heures, alors que la somnolence commençait à régresser, on put voir apparaître sur le tracé un foyer épileptogène méconnu auparavant.

A titre d'exemple, nous décrirons les tracés des patients (4) et (3).

- **Patient (4) :** atténuation puis mise en évidence d'un foyer irritatif méconnu

Tracé fondamental :

Dysrythmique, polyrythmique lent. Activité épileptogène vive sous forme de décharges de pointes-ondes et de polypointes-ondes de grande amplitude, en général de courte durée, soit en foyers multiples, soit de façon généralisée bilatérale, synchrone et symétrique.

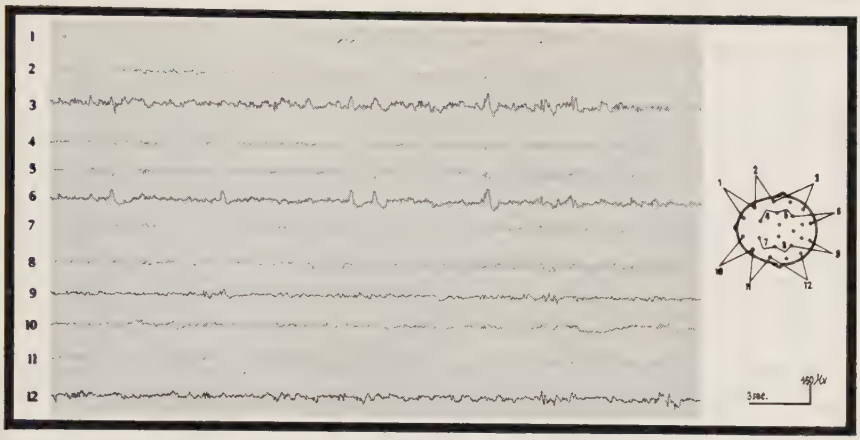


Injection d'IB 503 :

Durant l'injection, on note une atténuation significative de l'activité épileptogène, qui se traduit par une diminution du nombre des décharges et une réduction de l'amplitude de celles qui persistent ; ces dernières présentent un aspect moins typique.

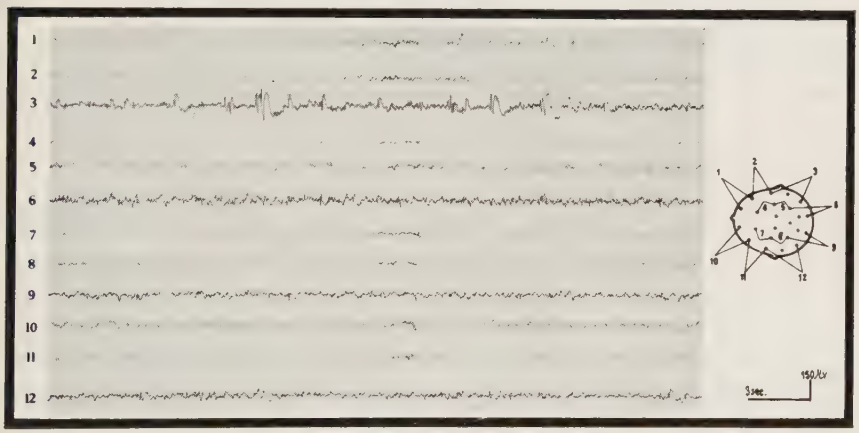
Parallèlement, diminution générale de l'amplitude du tracé.

Durant l'heure qui suit l'injection, l'activité épileptogène reste peu vive, sauf à de très rares exceptions, toujours limitées.



En revanche, l'enregistrement repris cinq heures plus tard fait apparaître un foyer épileptogène très actif, qui décharge de façon presque continue.

Progressivement, au cours des heures qui suivent, le tracé reprend son aspect habituel.



Conclusion :

Atténuation très nette de l'activité épileptogène durant la période de surveillance électrographique.

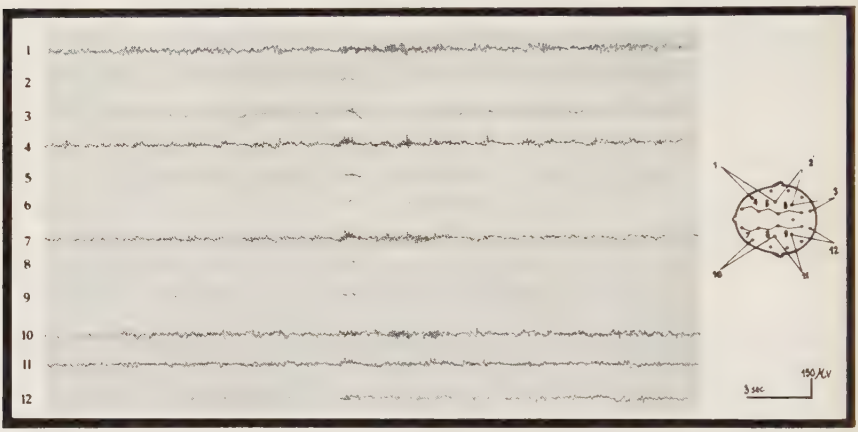
Mise en évidence d'un foyer épileptogène méconnu antérieurement.

Effet de blocage à retenir en faveur de l'IB 503.

- **Patient (3) :** activation franche

Tracé fondamental :

Rythme de base pariéto-occipital alpha instable et irrégulier aux environs de 9-10 cycles/seconde, auquel s'associent de façon inconstante des éléments thêta rapides souvent encochés et fréquemment groupés en courtes bouffées à maximum d'amplitude antérieur. On retrouve également quelques rares bouffées thêta à 6 cycles/seconde, de très grande amplitude, diffuses, d'allure sinusoïde. L'élément caractéristique du tracé est représenté par l'existence au niveau de la région fronto-temporale droite d'un foyer de pointes, le plus souvent monophasiques, plus rarement diphasiques, s'exprimant sporadiquement sous forme d'éléments généralement isolés.



Injection d'IB 503 :

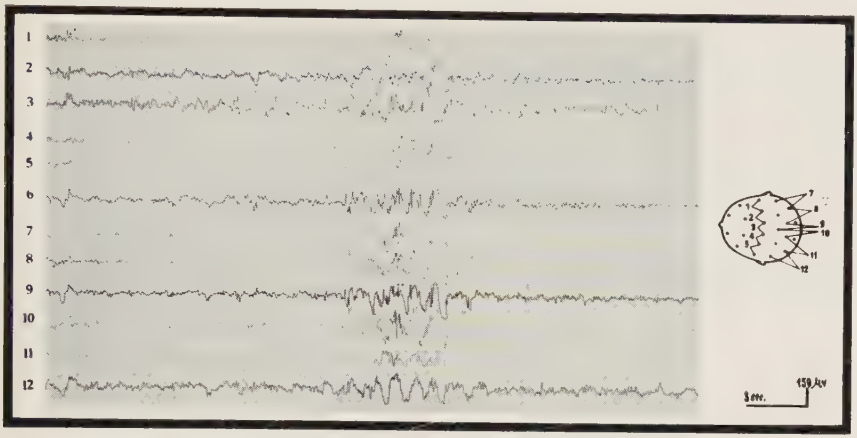
Après 13,5 mg, activation nette du foyer de pointes fronto-temporal droit, sans modification notable du tracé fondamental.

Après 25 mg, désorganisation du rythme de base qui se ralentit, devient plus dysrythmique. Le foyer décrit au-dessus reste très actif, en même temps qu'on note une tendance à la diffusion de potentiels irritatifs d'une part, aux régions avoisinantes, d'autre part, aux régions homologues gauches.

Après 35 mg, le tracé se désynchronise de façon diffuse, quelques bouffées d'ondes très lentes delta polymorphes se voient tout d'abord dans la zone pariéto-temporale droite, occasionnellement entremêlée de pointes mono ou diphasiques.

Après cinq minutes, bouffées paroxystiques très lentes polymorphes, bilatérales, à maximum d'amplitude antérieur, durant en moyenne 15 secondes, surchargées de rythmes rapides et parfois de pointes survoltées dans les régions les plus antérieures, réalisant des complexes pointes-ondes plus ou moins typiques. Ces décharges deviennent de plus en plus abondantes et typiques durant les cinq à dix minutes qui suivent.

Mais bientôt, de généralisées qu'elles étaient, ces décharges tendent à s'exprimer à nouveau uniquement du côté de l'hémisphère droit. Puis cette activité de pointes s'atténue progressivemen au cours des heures suivantes.



Conclusion :

Activation franche d'un foyer épileptogène fronto-temporal droit.

2) Expérimentation chronique

a) Manifestations cliniques :

Trois cas (5, 13 *bis* et 22) sur 28 présentèrent des crises comitiales généralisées entre le troisième et le sixième jour de traitement. Tous trois étaient épileptiques, mais deux d'entre eux, les n^{os} 5 et 22, étaient équilibrés depuis plus d'un an : il est donc difficile d'admettre une simple coïncidence.

L'action activatrice de l'IB 503 devient une certitude si nous considérons le troisième cas, 13 *bis*, qui n'ayant jamais présenté de manifestations cliniques, et qui soumis à deux reprises à quatre mois d'intervalle, au traitement par l'IB 503, déclencha chaque fois au troisième jour une salve de crises obligeant à interrompre définitivement l'essai.

En revanche, en dehors de ces trois cas et quelle que fût la période d'observation, nous n'avons reconnu aucune crise chez les patients épileptiques équilibrés, ni recrudescence de celles-ci chez les instables, exception faite peut-être d'une recrudescence des absences durant les premiers jours dans les cas n^{os} 2 et 25.

L'IB 503 ne déclencha pas non plus de crises chez les patients exempts de comitialité, même au bout d'un temps relativement prolongé de traitement.

b) Controles électroencéphalographiques :

Sur 8 E.E.G. effectués durant la période de début, 3 présentèrent des signes en faveur d'une activation ; par contre, sur les 20 enregistrements pratiqués à la période d'état, aucun ne montra de modification significative — même tardive.

Parmi ces 3 cas, tous épileptiques, qui manifestèrent des anomalies électriques au début (n^{os} 1, 22 et 24), nous n'observâmes qu'une corrélation électro-clinique (le cas n° 22), les autres ne présentèrent qu'une majoration des « complexes » irritatifs par rapport à l'état antérieur.

3) En résumé

- *Chez les sujets sains ou exempts d'épilepsie :*

L'IB 503 ne semble pas posséder d'action activatrice.

Sur le plan aigu, il présente néanmoins la même dualité d'action que nous avons déjà notée à propos du groupe privilégié ; son évolution est également identique, mais étendue sur une durée beaucoup plus brève :

— une action initiale sédative : ici, de mise en aptitude au sommeil ;
— une action secondaire, qui semble entrer en conflit avec la précédente, d'élévation de la vigilance.

Sur le plan chronique, il est important de noter que si nous n'avons remarqué aucun effet particulier, la durée d'observation n'a peut-être pas été suffisante, ni les contrôles assez fréquents.

- *Chez les sujets prédisposés :*

L'IB 503 possède, sur le plan aigu, en plus de la dualité d'action précédente, une action soit atténuatrice, soit au contraire activatrice.

Il est évidemment impossible de ne pas évoquer les liens qui peuvent unir ses effets éveillants et activateurs, ainsi que de ne pas souligner le rôle joué par le terrain quant à la prévalence de l'action activatrice ou atténuatrice.

Sur le plan chronique, si l'on reprend l'ensemble des contrôles pratiqués, 20 % des cas ont présenté des signes soit électriques, soit cliniques, en faveur d'une activation.

Il est intéressant de remarquer à ce propos qu'ils se situent tous durant la seule période de début [1].

---

(1) Cette activation initiale chez les sujets prédisposés n'est pas sans rappeler une action comparable des antidépresseurs comme l'imipramine.

B) AUTRES EFFETS NEUROLOGIQUES : PHENOMENES MOTEURS

1) Rappel des différentes manifestations

a) Essais aigus :

Les essais aigus furent caractérisés, durant la phase critique, par l'apparition de phénomènes d'impatience motrice qui s'exprimèrent suivant l'évolution en deux temps :

— un premier marqué par de véritables décharges impulsives intéressant un membre ou l'autre[1], parfois seulement un segment de membre, sans aucune topographie particulière ;

— un second temps désigné par le caractère plus intégré de cette impatience qui se manifesta sous forme d'une impossibilité de conserver la même position (akathisie, tasikinésie).

b) Groupe privilégié :

Bien que les patients de ce groupe ne pussent « exprimer leurs sensations », il apparut très clairement qu'ils ressentaient dès la fin de la période de début (à la phase d'éveil) la même impatience motrice décrite à propos des sujets soumis aux essais aigus.

Nous décrirons en quatre temps les différents phénomènes que nous avons observés :

— Le premier fut marqué par l'apparition de petites décharges motrices parcellaires, intéressant presque uniquement la face : petits mouvements de contraction péri-buccaux, petits spasmes fronto-palpébraux, etc. dont le caractère axial et symétrique est remarquable.

— Le deuxième fut inauguré par l'apparition au début de la période d'état, de soubresauts, de décharges motrices plus ou moins étendues, rappelant à l'évidence les décharges impulsives des essais aigus.

— Les deux derniers temps sont relativement plus difficiles à dégager d'un tableau clinique (période d'état) qui était pratiquement celui, sur le plan de l'agitation motrice, d'un retour à l'état antérieur.

Néanmoins, il fut possible, aux observateurs qui connaissaient bien les patients, de noter certaines différences dans l'expression de cette agitation motrice, ainsi :

---

(1) Voire sursauts et soubresauts.

— Durant la période d'état (phase de conflit), ils purent remarquer que les stéréotypies (stéréotypies « de retour ») étaient devenues beaucoup plus schématiques et brèves.

— De même, durant la phase paradoxale, furent-ils frappés par leur caractère de survenues « en salves ».

c) Autres cas chroniques :

Parmi les autres cas chroniques, seuls quelques patients isolés, soumis à une posologie encore relativement élevée, présentèrent certaines manifestations ; elles furent toujours très limitées dans leur importance et se résumèrent pratiquement à de petites manifestations motrices localisées à la face. Un cas, le n° 17, présenta un phénomène que nous n'avions pas encore reconnu, mais qui entre dans le même ordre, sous forme d'accès ou de petites crises de rejet rythmique de la tête en arrière.

Quant aux autres patients du groupe de psycho-pathologie général soumis, comme nous l'avons dit, à de faibles doses, ils n'ont signalé aucune sensation d'ordre moteur et ne présentèrent aucun signe particulier dans ce domaine.

2) Signification

a) Essai de classification :

Incontestablement, les manifestations que nous venons de décrire se rattachent aux syndromes d'imprégnation par les neuroleptiques.

On peut, en effet, distinguer schématiquement parmi ces manifestations souvent très diverses, trois syndromes relativement bien individualisés :

— le syndrome akinétique isolé ;
— le syndrome akinéto-hypertonique ;
— les syndromes hyperkinétiques.

Les signes neurologiques déterminés par l'IB 503 entrent assez précisément dans ces derniers, en particulier :

— l'impatience motrice avec ses différents aspects d'akatisie et de tasikinésie ;
— les manifestations motrices parcellaires localisées à la face et axiales.

b) Mode d'action de l'IB 503 :

Sur le plan clinique, ces réactions motrices évoquent irrésistiblement le mode d'action « incisif » ou drastique, pour reprendre la

terminologie de LAMBERT et REVOL, que l'on décrit dans l'utilisation de dérivés pipérazinés dont le type est la thiopropérazine.

Mais il ne faut pas oublier pour autant l'hypothèse déjà évoquée, à savoir que, indépendamment de cet effet neuroleptique « stimulant » de l'IB 503, certains aspects des manifestations motrices observés chez les oligophrènes pourraient être imputables à l'action psychoanaleptique de l'IB 503.

C) EFFETS VEGETATIFS

Le caractère souvent isolé et parfois contradictoire de certaines réactions végétatives nous incitera à ne présenter ici que les données les mieux individualisées. Schématiquement, ces réactions se divisent en manifestations précoces et tardives.

1) Troubles digestifs précoces

Ils apparurent dans les premiers jours qui suivirent l'administration du produit.

a) DES VOMISSEMENTS :

Chaque fois qu'ils se présentèrent, ils prirent la forme d'une intolérance gastrique alimentaire, entraînant le rejet systématique des repas une à deux heures après leur ingestion.

L'IB 503 entraîna de tels vomissements dans 2 cas, les n^{os} 14 *bis* et 21 : chez le patient n° 14 *bis*, la thérapeutique dut être interrompue au cinquième jour à cause de la détérioration de l'état général, tandis que chez le patient n° 21, elle put être poursuivie aux mêmes doses, les vomissements ayant cessé dès le troisième jour.

b) DE LA CONSTIPATION :

Comme les troubles précédents, elle fut essentiellement limitée à la période de début, mais elle persista parfois au-delà, sans conséquences notables pour le transit.

C'est au sein du groupe privilégié qu'elle fut la plus marquée ; l'étude quotidienne chez ces patients permit de préciser son caractère discontinu, irrégulier.

Dans le groupe de psycho-pathologie générale, un seul cas présenta une constipation opiniâtre, le n° 25, d'une durée de trois jours

à partir de l'instauration du traitement ; les autres furent des cas de ralentissement modéré et transitoire du transit, à propos desquels d'ailleurs, il est bien difficile de définir le rôle propre de la thérapeutique expérimentale.

2) Troubles vaso-moteurs tardifs

A l'inverse des précédents, ils ne survinrent qu'après une certaine durée de traitement, au bout d'un à deux mois en moyenne.

Il s'agit d'une vaso-constriction superficielle généralisée ayant entraîné une pâleur progressive et stable des téguments.

Ici encore, c'est dans le groupe soumis aux plus fortes doses que ces effets furent les plus tranchés ; mais ils se manifestèrent également chez quelques autres patients.

Ces réactions, relativement inattendues, nous incitèrent à une grande prudence et nous firent redoubler la surveillance cardio-vasculaire ; pourtant dans aucun de ces cas nous ne pûmes mettre en évidence de modification tensionnelle significative.

L'incidence de ces réactions fut d'environ 20 % sur l'ensemble de nos essais, mais elle atteignit près de 70 % pour les posologies supérieures ou égales à 2 mg/kg/J.

3) Autres effets

Citons brièvement le cas n° 1 qui présenta un myosis bilatéral précoce qui se prolongea pendant toute la durée du traitement et fut remplacé, à l'arrêt de celui-ci, par une mydriase transitoire, et les cas n^{os} 3, 4 et 10 qui déclenchèrent durant la période de début une conjonctivite hypermémique.

Comme nous l'avons dit, nous n'avons relevé aucune manifestation tensionnelle importante [1], excepté cependant dans un cas, le n° 22, chez qui nous objectivâmes une hypotension très modérée et stable avec chute de la maxima habituelle de 12-13 à 9-10 mm de Hg. On put préciser que cette réaction était directement liée à la thérapeutique, en renouvelant par trois fois l'essai d'administration à doses décroissantes ; chaque fois on obtint la même chute, légèrement moins marquée au troisième essai.

Suivant notre expérience donc, aucun effet végétatif secondaire grave n'entrava l'expérimentation de l'IB 503.

---

(1) Hypotension orthostatique ou hypertension paroxystique par exemple.

D) CONTROLES BIOLOGIQUES

Il en est de même des contrôles biologiques qui ne mirent l'accent sur aucun signe patent de toxicité de l'IB 503 ayant limité son utilisation.

Ces recherches furent centrées sur les deux sphères : hépatique et hématopoïétique.

1) Fonction hépatique

Les examens pratiqués ont été les suivants :
— protides totaux ;
— thymol-test ;
— transaminases sériques :
— cholestérol total et estérifié ;
— ictérus index ;
— électrophorèse du sérum.

Ils furent répétés régulièrement, leur fréquence correspondant à une moyenne d'un contrôle tous les mois.

Une seule anomalie mérite d'être relevée : l'augmentation significative, dans 6 cas, des transaminases G.O.T. qui atteignirent les chiffres de 17, voire dans un cas, de 20 U.I., et qui demeurèrent ainsi élevées pendant près de 4 à 8 semaines, pour retomber ensuite rapidement à la normale. Cette augmentation des G.O.T. ne fut nullement contemporaine d'une élévation parallèle des G.P.T.

Cette réaction est directement liée au caractère élevé de la posologie, puisque 5 des 6 cas incriminés recevaient des doses d'IB 503 supérieures à 2 mg/kg. Mais il est important de noter que ces phénomènes d'intoxication ne furent que transitoires.

Quant à l'électrophorèse, elle ne permit de définir nulle autre modification que celles que l'on rencontre habituellement chez des patients soumis à des médications chroniques abondantes (anticomitiales ou neuroleptiques). Pour exemple :

	Albumines	Globulines totales	Alpha 1	Alpha 2	Bêta	Gamma
Chiffres normaux $\pm\sigma 2$	60,9±15	39,64±12,56	4,22±1,68	7,50±1,76	12,42±3,32	15,5±0,38
Témoins						
N° 1	62,1	37,9	2,2	8,5	12,2	15,9
N° 2	60	39,9	3,8	9,8	10,6	15,7
N° 3	53,9	46,1	2,2	14,2	13,6	16,1
N° 4	53,9	46,1	3,6	14,2	10,5	17,8
Patients						
N° 1	63,2	36,8	3,7	10,3	12,5	10,3
N° 2	61,9	38,1	3,3	7,9	11,2	15,7
N° 3	51,6	48,4	4,4	8,2	13,2	22,6
N° 4	54,0	35,0	4,1	9,2	14,8	17,9

— *Témoins :* il s'agit de témoins soumis à des médications chroniques abondantes.
— *Patients :* il s'agit de patients (groupe privilégié) recevant plus de 2 mg/kg

2) Fonction hématopoïétique

Ces contrôles ne révélèrent rien de notable, hormis une discrète tendance, durant les deux premières semaines, à la leucopénie avec lymphocytose relative modérée.

Dans l'ensemble, nous pouvons conclure à l'innocuité relative de l'IB 503 durant les cinq mois que durèrent nos essais.

Nous retiendrons cependant la réaction transitoire des transaminases G.O.T. des cas soumis à de fortes doses.

VI — CONCLUSION CLINIQUE

Il appartient à cette conclusion de faire le point sur les effets psychotropes de l'IB 503, afin de les rapporter à des actions.

C'est dans ce but que nous rassemblerons, suivant des critères précis, les données qui, éparses dans cet exposé, sont susceptibles, ainsi regroupées, non plus d'apparenter, mais d'identifier l'IB 503 aux termes de la classification clinique de J. DELAY.

Rappelons que les probabilités que nous avions faites au terme de l'étude pharmacologique sur les actions cliniques éventuelles de l'IB 503 et qui accordaient plus de chances à l'antidépresseur qu'au neuroleptique, se sont rapidement inversées aux vues des premiers essais au profit du neuroleptique.

On voudra bien considérer, par ailleurs, que notre champ d'application quant aux indications des antidépresseurs était limité ; ainsi saisira-t-on sans peine que lorsque nous envisagerons successivement le pouvoir neuroleptique, puis le pouvoir antidépresseur de l'IB 503, nous posséderons en tout état de cause moins d'arguments en faveur du second que du premier.

A) POUVOIR NEUROLEPTIQUE

Ce fut le lot des essais aigus que de mettre en évidence l'existence de ce pouvoir sédatif intense de l'IB 503 et d'orienter ainsi la première partie de nos essais sur des cas d'agitation intense.

C'est donc essentiellement à partir de l'expérimentation aiguë et de l'expérimentation chez les oligophrènes que nous tirerons nos arguments en faveur de l'action neuroleptique de l'IB 503.

1) Critères d'action

Si nous nous référons aux travaux de J. DELAY et P. DENIKER, comme nous l'avions fait lors de l'essai de classification pharmacodynamique, il nous faut regrouper les effets sédatifs de l'IB 503 sous quatre entités psycho-physiologiques dont deux :

— la création d'un état d'indifférence psycho-motrice spéciale ;
— l'efficacité vis-à-vis d'états d'excitation et d'agitation ;
ont été déjà envisagées sur le plan pharmacodynamique et deux autres :
— la production de syndromes extra-pyramidaux ;
— et la réduction progressive des troubles psychotiques (aigus ou chroniques) ;
sont plus spécifiquement cliniques.

a) Création d'un état d'indifférence spéciale :

Vue sous cet angle, la période de début décrite dans le groupe privilégié peut être effectivement considérée comme ayant entraîné :
— un état d'indifférence caractérisé par une perte complète de l'initiative ;
— une véritable neutralisation des réactions émotionnelles habituellement très vives chez ces patients ;
— une fixation de l'état affectif dans une zone d'indépendance vis-à-vis du monde extérieur ;
tous signes qui répondent incontestablement à la définition par les auteurs de ce premier critère.

b) Efficacité vis-a-vis d'états d'agitation et d'excitation :

Il nous semble, qu'au cours même de l'exposé, nous avons bien dégagé la réalité d'une telle efficacité :

• *Chez les oligophrènes :*

— sur l'agitation intense ;
— sur l'agressivité (à propos de laquelle nous avons fait remarquer son intensité toute particulière) ;
— sur l'excitation : ici un exemple, le cas n° 6 (état psychotique démentiel).

• *Chez les caractériels* (premiers cas de psycho-pathologie générale) :

— sur l'impulsivité.

c) Production de syndromes extra-pyramidaux :

Les effets neurologiques moteurs que nous avons décrits au chapitre des effets secondaires s'inscrivent, comme nous l'avons noté, en faveur d'une action de l'IB 503 sur les centres extra-pyramidaux.

Leur aspect clinique de désinhibition motrice survenant en courtes crises, par accès, les assimile manifestement à un syndrome de type hyperkinétique.

d) Efficacité sur les troubles psychotiques :

Il ne nous fut malheureusement pas donné d'éprouver l'efficacité de l'IB 503 sur de tels troubles : confusion, délires, hallucinations, etc.

Si l'absence d'arguments en ce domaine est regrettable [1], elle ne nous paraît pas suffisante, cependant, pour que nous contestions la réalité de l'action neuroleptique de l'IB 503.

La réalité de cette action est largement établie, en effet, par les arguments précédents qui le démontrent suffisamment clairement.

2) Particularités de cette action neuroleptique

Trois points sont à retenir concernant l'action neuroleptique de l'IB 503 :

— son intensité ;
— son caractère transitoire ;
— son aspect bipolaire.

a) Intensité :

La comparaison entre l'efficacité de l'IB 503 et celle des neuroleptiques classiques (largactil, nozinan, halopéridol) auxquels il fut substitué, met nettement en évidence que l'IB 503 les surpassa souvent de beaucoup, quant à l'intensité de son action.

b) Caractère transitoire :

Il suffit de rappeler à cet égard que tous les signes auxquels nous nous sommes référés appartiennent à la période de début, c'est dire, en fait, qu'ils ne furent guère observés que durant une semaine environ.

Il en est de même des phénomènes de désinhibition motrice, dont la durée clinique apparente — exception faite des deux derniers temps décrits sous forme de stéréotypies « de retour » — ne fut aussi que de quelques jours.

c) Aspect bipolaire :

A propos précisément de ces phénomènes hyperkinétiques de déshinbition motrice, il est intéressant de noter que s'ils apparurent après un certain délai, ce qui est assez normal, cette apparition fut contemporaine, en revanche, de la disparition de l'effet sédatif.

---

(1) Nous n'ignorons certes pas la portée de tels résultats dans la définition thérapeutique de l'IB 503.

Cela nous conduit donc à envisager l'action neuroleptique de l'IB 503 comme passant successivement par deux phases, d'abord sédative puis incisive (ou drastique), si nous reprenons la terminologie déjà évoquée de LAMBERT et REVOL.

B) POUVOIR ANTIDEPRESSEUR

Il appartint plus particulièrement au groupe de psycho-pathologie générale de faire apparaître l'éventuelle action antidépressive de l'IB 503.

Mais rappelons à ce propos, et pour la seconde fois, que notre champ d'application fut limité par le recrutement du service où nous exercions, peu orienté sur des cas justifiables de thérapeutiques antidépressives.

C'est pourquoi nous ferons appel à l'ensemble des résultats des essais aigus et chroniques.

1) Critères d'action

Nous reprendrons ici les cinq entités psycho-physiologiques définies par P. DENIKER, afin de caractériser les médicaments antidépresseurs et qui ont trait à :
— la fonction vigile ;
— au comportement général ;
— l'action sur les convulsions ;
— aux effets extra-pyramidaux ;
— aux actions végétatives.

a) FONCTION VIGILE :

Des perturbations franches du sommeil survenant au bout de quatre à six jours en moyenne furent observées, aussi bien chez les patients du groupe de psycho-pathologie générale, que parmi les oligophrènes.

Chez les oligophrènes, elles se prolongèrent relativement plus longtemps que chez les autres.

Cette activité anti-hypnotique de l'IB 503 est à retenir en faveur des antidépresseurs.

De même qu'est à retenir l'action d'élévation de la vigilance qui fut, elle, plus particulièrement retrouvée dans le groupe de psycho-

pathologie générale, surtout dans les cas où l'effet thymo-analeptique avait été le plus probant.

Cette seconde activité, de type amphétaminique, à l'inverse de la précédente, fut de courte durée et inaugurait en quelque sorte l'effet thymo-analeptique.

b) Comportement général :

L'auteur désigne sous ce terme général la capacité particulière que possèdent les thymo-analeptiques d'inverser l'humeur dépressive.

Un cas, le n° 22, est à mettre à cet actif, chez qui, en effet, on assista au bout de quinze jours [1] à un tel renversement. C'est, semble-t-il, le seul.

Or il est certain que ce critère d'action thymique est capital, comme le soulignent précisément J. Delay et P. Deniker dans leur publication sur les méthodes chimiothérapiques en psychiatrie [2].

Mais l'absence de résultats évidents dans ce domaine ne doit pas nous faire négliger qu'il existe une autre action très importante.

c) Action sur les convulsions :

L'aptitude convulsivante des antidépresseurs tricycliques est de fait suffisamment connu pour qu'on ait suggéré de la considérer comme un critère indirect d'action.

Dans ce domaine, nos essais apportent incontestablement un certain nombre d'éléments positifs.

A propos de ces effets convulsivants, les auteurs en distinguent deux types, suivant qu'ils se produisent chez les sujets prédisposés ou chez les sujets sains :

— des manifestations précoces chez les sujets prédisposés [3] ;
— des manifestations tardives chez les sujets sains [4].

Dans les essais chroniques, nous avons incontestablement mis en évidence la réalité d'une action activatrice précoce chez les sujets prédisposés :

— majoration des éléments irritatifs à l'E.E.G. ;
— déclenchement ou recrudescence de crises cliniques.

---

(1) Délai classique significatif.
(2) J. Delay et P. Deniker, « Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie », Masson édit., 1961, p. 496.
(3) F.A. Freyhan (1959).
(4) R. Zappoli (1959).

Est-il besoin, d'autre part, de rappeler les résultats de l'expérimentation aiguë qui démontrent pratiquement cette action activatrice de l'IB 503 chez les sujets prédisposés ?

En revanche, nous n'avons pas observé de manifestation de la série comitiale chez les sujets sains.

d) Autres actions :

Sur le plan végétatif, un seul effet caractéristique : le ralentissement initial du transit ; sinon aucun autre symptôme à type de sécheresse de la bouche ou surtout d'hypotension orthostatique n'a pu être relevé.

Sur le plan neurologique, il est inutile d'insister sur le fait que nous n'avons pas réuni non plus de données à propos d'une éventuelle action de l'IB 503 sur les syndromes parkinsoniens (vrais ou neuroleptiques). Tout au plus peut-on supposer que si son action neuroleptique n'a pas entraîné de manifestations extra-pyramidales majeures, c'est peut-être précisément à cause d'une action antiparkinsonienne interne.

Au terme de cette revue, il paraît impossible d'affirmer la réalité du pouvoir antidépresseur de l'IB 503 : notre absence de conviction résidant avant tout dans le fait que nous n'avons réuni qu'un seul cas d'inversion de l'humeur.

Mais il ne nous est pas possible non plus d'éliminer cette hypothèse. En fait, il semble raisonnable de l'admettre, tout en s'autorisant à douter de sa réelle efficacité thérapeutique.

2) Caractéristiques de ce pouvoir antidépresseur

Deux points sont à retenir :

— son efficacité nuancée ;

— ses effets discordants.

a) Problème sur son efficacité :

Il fut clair pour l'observateur que le pouvoir thymo-analeptique de l'IB 503 n'apparaissait pas toujours à l'évidence au cours des essais et c'est un peu la raison qui le poussa à ranger un certain nombre de cas, assez nombreux, sous le terme non engagé d'effets « harmonisateurs ».

b) Effets discordants :

Nous désignons ainsi les effets très particuliers obtenus non seulement dans le groupe privilégié, mais aussi dans les premiers cas du groupe de psycho-pathologie générale, à type de perturbation de la vigilance et de l'humeur, associant :
— des troubles du sommeil ;
— une fluctuation du niveau de vigilance ;
— et surtout une dysphorie, parfois intense.

Ces symptômes apparaissant au bout d'un certain temps d'évolution, dix à quinze jours en moyenne, et définissant dans la période d'état la phase dite « paradoxale ».

C) PARAMETRES DETERMINANTS

Nous pouvons considérer que les effets de l'IB 503 sont déterminés par trois paramètres qui le caractérisent, directement ou indirectement : la posologie, la réactivité thymique des sujets, la vitesse d'action différente des composantes neuroleptique et antidépressive.

a) La posologie :

Aux fortes doses correspond la succession d'actions des composantes neuroleptique puis antidépressive.

Aux doses modérées ou faibles correspond la seule action antidépressive (précédée d'une brève phase sédative initiale).

b) Réactivité thymique :

Il semble qu'elle joue surtout dans un seul sens, à savoir que certains sujets semblent électivement sensibles aux effets thymoleptiques du produit, à l'exclusion des autres ; dans ces cas, l'action neuroleptique présente deux traits particuliers :
— elle apparaît à doses relativement faibles ;
— elle est durable.

c) Vitesses d'action différentes :

Il suffit ici de se souvenir du caractère initial de l'action neuroleptique et de celui au contraire retardé de l'action thymo-analeptique, pour se rendre compte que les composantes neuroleptique et thymo-analeptique présentent une période d'interférence qui définit une phase capitale de l'évolution clinique.

D) ROLE DE L'ASSOCIATION AVEC LA THIORIDAZINE

On peut définir la thioridazine comme un véritable potentialisateur de l'IB 503 :

— aux posologies antidépressives, il concentre l'action thymo-analeptique ;

— aux posologies neuroleptiques, il prolonge l'action thymoleptique.

Son rôle semble être essentiellement celui d'une substance qui, aux fortes doses comme aux faibles, agit sur les effets secondaires de l'action thymo-analeptique par sa puissante action anti-émotionnelle.

CONCLUSIONS

Cette thèse s'est donné pour objet de faire un premier bilan pharmaco-clinique des propriétés de l'IB 503.

C'est dans cette perspective que nous avons fait un exposé aussi complet que possible des résultats pharmacodynamiques et cliniques qui étaient en notre possession et que nous en avons extrait les données ou notions qui nous paraissaient essentielles.

C'est dire que le rôle désormais dévolu à ces conclusions n'est autre que celui d'un résumé de synthèse.

Voici schématiquement quels sont les divers éléments de ce bilan.

1) Sur le plan chimique

— L'IB 503 représente par sa structure moléculaire le prototype d'un nouveau groupe de substances ; mais il évoque quelque peu, cependant, la formule des antidépresseurs tricycliques.

— Cette structure particulière lui confère une individualité pharmaco-clinique certaine.

2) Sur le plan pharmacodynamique

— L'IB 503 apparaît comme une substance d'action complexe présentant des propriétés psychotropes sédatives et stimulantes.

— En outre, l'importance de ses actions anticholinergiques centrales met l'accent sur ses propriétés neurotropes.

— Les diverses épreuves pratiquées soulignent que la dualité d'action psychotrope n'est pas assimilable à celle des antidépresseurs sédatifs tels que l'amitriptyline, mais est l'expression d'une double affinité de l'IB 503 pour les neuroleptiques et les antidépresseurs.

3) Sur le plan clinique

— L'IB 503 manifeste la même dualité d'action sédativo-stimulante.

On peut l'analyser d'un triple point de vue : qualitatif, posologique et évolutif.

• QUALITATIF :

— Incontestablement, l'action sédative de l'IB 503 s'inscrit en faveur d'un réel pouvoir neuroleptique ; en revanche, une certaine réserve s'impose quant au pouvoir antidépresseur de son action stimulante.

— Son action neuroleptique est intense bien qu'habituellement transitoire. Elle présente elle-même une dualité d'action sédative et « incisive » (désinhibitrice).

— Son action thymo-analeptique est inégale ; si elle est capable d'inverser l'humeur dépressive (dans les délais classiques), elle se montre souvent plus nuancée, par conséquent difficile à démontrer.

• POSOLOGIQUE :

— L'action neuroleptique de l'IB 503 n'apparaît qu'aux fortes posologies, entre 1,5 et 2,5 mg/kg/24 h, et se réduit au-dessous à une action sédative initiale, alors que son action stimulante persiste aux faibles posologies, inférieures à 0,5 mg/kg/24 h.

— Les effets thymo-analeptiques de l'action stimulante ne se font jour, suivant notre expérience, qu'aux faibles doses.

— Les effets neuroleptiques sont d'autant plus intenses et prolongés que les doses sont plus élevées.

• EVOLUTIF :

— Les vitesses d'action des composantes sédative et stimulante sont différentes ; l'action sédative est précoce, se traduisant dès les premières heures, tandis que l'action stimulante est tardive, apparaissant après un délai de dix à quinze jours.

— Ce délai est capital dans les cas soumis à de fortes doses, où les deux composantes se manifestent, puisqu'il représente une zone d'interférences progressives entre les actions sédatives et simulantes.

— Dans ces cas, l'essai ne peut être poursuivi à cause de la survenue tardive d'une « irritation » thymique qui associe des manifestations dysphoriques à des fluctuations permanentes de la vigilance.

4) Sur le plan thérapeutique

Indépendamment du but recherché, trois éléments sont importants à considérer : le terrain d'une part, l'efficacité et les effets secondaires de l'IB 503 d'autre part.

• Réactivité thymique :

— A rappeler tout d'abord le caractère inégal de l'action antidépressive de l'IB 503.

— Certains sujets semblent, par ailleurs, électivement sensibles à la seule action thymoleptique du produit. Cette action présente alors la double particularité de se manifester à doses relativement faibles et d'être durable.

• Efficacité :

— Hormis ces cas particuliers où son action est durable, se pose le problème de la prolongation ou de la relance de l'action neuroleptique de l'IB 503.

— De même se pose celui de la « canalisation » de son activité stimulante-antidépressive.

— L'association avec la thioridazine constitue, à cet égard, une synergie qui répond, suivant notre expérience, à l'une ou l'autre de ces nécessités.

• Effets secondaires :

— L'IB 503 ne semble pas à même de produire un syndrome parkinsonien neuroleptique (akinésie, hypertonie), en revanche, il possède un pouvoir désinhibiteur transitoire qui est particulièrement net aux fortes doses.

— Il présente indubitablement, d'autre part, une action activatrice sur l'électrogénèse des sujets prédisposés à l'épilepsie.

— Quant aux effets végétatifs, étant donné leur caractère mineur, ils ne font pas ressortir de restriction particulière (tensionnelle, etc.) susceptible de restreindre son utilisation.

Nous n'achèverons pas ce bilan sans signaler brièvement certaines perspectives d'essais qu'à notre avis il suggère.

Sa dualité d'action neuroleptique pourrait indiquer l'IB 503 dans des états pathologiques très différents, excitation aiguë maniaque ou au contraire apathie, inertie schizophrénique.

Son pouvoir anticholinergique central pourrait peut-être le désigner comme antiparkinsonien.

En revanche, son champ d'action en tant que thymo-analeptique nous paraît relativement limité.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Bordeleau (J.M.). — Système extra-pyramidal et neuroleptiques (*Colloque International de Montréal, 1960,* Editions Psychiatriques, 1961, **1**, 547 et suiv.)

Delay (J.). — Les dérèglements de l'humeur. (P.U.F., 1947.)

Delay (J.) et Deniker (P.). — Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. (*Psychotherapy Drugs,* Elsevier edit., 1957, pp. 485-501.)

— Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. (Masson édit., 1961, p. 496.)

Deniker (P.). — Caractéristiques psycho-physiologiques des anti-dépresseurs. (*Thérapie,* 1965, **20**, 1169-1184.)

Freyhan (F.A.). — Clinical effectiveness of Tofranil in treatment of depressive psychoses. (*Canad. Ass. J.,* 1959, suppl. spéc., **4**, 86-89.)

Lambert (P.), Chapot (G.) et Charriot (G.). — A propos des accidents convulsifs provoqués par certains dérivés de l'imino-débenzyle. (*Encéphale,* 1963, **52**, n° 3, 244-260.)

Taeschler (M.) et Cerletti (A.). — Contribution à la pharmacologie de la thioridazine. (*J. Suisse de Méd.,* 1958, **88**, n° 48, 1216-1220.)

Taeschler (M.) et Loew (D.). — Pharmako-dynamische Grundlage der Kombinationstherapie mit Psycho-pharmaka. (Basel/New York, Karger edit., 1965, pp. 22-38.)

Zappoli (R.). — La terapia degli state depressivi con derivato imino-dibenzilico (Tofranil). (*Rev. Sperim. di Freniatria,* 1959, **83**, fasc. suppl. n° 1, 289-307.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Première partie

PHARMACOLOGIE

Chimie 15

Toxicologie 17

Pharmacodynamie 19
— *Actions sédatives* 19
— *Effets caractéristiques des stimulants antidépresseurs* 22
— *Action anticonvulsivante* 27

Conclusion pharmacologique 29
— *Principales caractéristiques pharmacodynamiques* 29
— *Incidences cliniques* 31

Deuxième partie

ESSAIS CLINIQUES

Protocoles 39

Administration aiguë chez les sujets sains 42
— *Description* 42
— *Effets secondaires* 44
— *En résumé* 45

Groupe des oligophrènes profonds 46
— *Groupe d'observation privilégiée* 46
— *Autres cas d'oligophrénie profonde* 50

Groupe de psychopathologie générale 54

Effets secondaires 64
— *Effets sur l'électrogénèse cérébrale* 64
— *Autres effets neurologiques : phénomènes moteurs* 71

— *Effets végétatifs* 73
— *Contrôles biologiques* 75

Conclusion clinique 77
— *Pouvoir neuroleptique* 77
— *Pouvoir antidépresseur* 80
— *Paramètres déterminants* 83
— *Rôle de l'association avec la thioridazine* 84

Troisième partie

CONCLUSIONS

Index bibliographique 89

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIVe